Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-62839

54. **TÍTULO** Compuestos Espiro y uso farmacéutico de los Mismo

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** (5) C07 C059/02

71. **SOLICITANTE** Japan Tobacco Inc

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** Luz Clemencia de Paez

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-062839- -00000-0000
Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **JAPAN TOBACCO INC.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 2-1, Toranomon 2-chome,
Minato-ku,
Tokio 105-8422,
Japón

Domicilio: Tokio,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Takashi SHIMADA
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

2. Hiroshi UENO
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

3. Kazuhiro TSUTSUMI
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

4. Kouichi AOYAGI
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

5. Tomoyuki MANABE
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

6. Shin-ya SASAKI
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

7. Susumu KATOH
c/o Central Pharmaceutical Research
Institute of Japan Tobacco Inc.,
1-1, Murasakicho,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1125
Japón

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/069296 Fecha: 24 de octubre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/054479 A1 Fecha: 30 de abril de 2009

6 **Título (54)**

COMPUESTOS ESPIRO Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMO (Folio 681)

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 059/072

8 **Prioridad** SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	26 de octubre de 2007	2007-279697
US	5 de noviembre de 2007	61/001,823

9

Comprobante de pago No.: 10-24,657 **Fecha:** 5 de abril de 2010

Comprobante de pago No.: 10-37,679 **Fecha:** 10 de mayo de 2010

Comprobante de pago No.: 10-37,748 **Fecha:** 10 de mayo de 2010

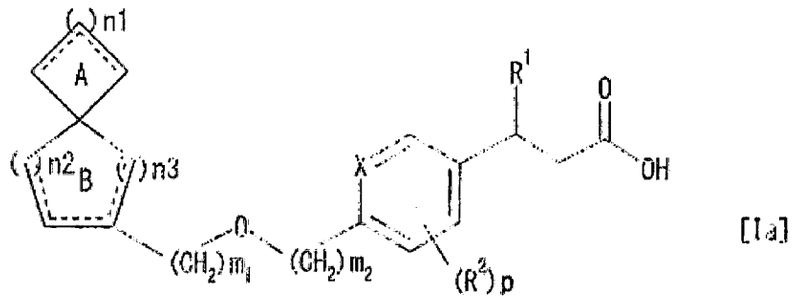
Comprobante de pago No.: 10-37,759 **Fecha:** 10 de mayo de 2010

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $286.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



[Ia]

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

168

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/054479 A1

   Descripción:

   Páginas 198 en el idioma original

   Páginas 417 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 21

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

10688
00534

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

JAPAN TOBACCO INC.

of/domiciliado (s) en 1-1 Murasaki-cho,
Takatsuki, Osaka, 569, JAPAN

por el presente ratificamos la solicitud de patente
No. 98.014.251
presentada por EMILIO FERRERO
como agente oficioso ante la Superintendencia de Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia
el 13 de marzo de 1998
y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 22555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, que ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the patent application
No. 98.014.251
filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO
before the Superintendency of Industry and Commerce
in Bogotá, Colombia
on March 13, 1998
and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 22555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of those rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

_____

in/en _____

_____

X Kazuhiko Akutagawa

Signature/ Firma

~~Yoshiaki Ishizu,~~ Kazuhiko Akutagawa, Director of the Intellectual Property Division

---

NOTE TO GRANTORS: Consular legalization is necessary with consular certificate as to legal present existence of the companies, the actual exercise of their company purpo ses and that the representative (s) who grant this document is (are) empowered to do so. To this effect please present to the Consul the appropiate documentation.

LEGALIZATION

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Mr. Kazuhiko AKUTAGAWA, Director of the Intellectual Property Division, an agent of Mr. Masaru MIZUNO, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., who has been authorized to grant power of attorney on behalf of said company organized and existing according to the laws of Japan, located at 2-1, Toranomon 2-chome Minato-ku, Tokyo 105 Japan has acknowledged himself in my very presence that the signature on the attached documents is his own.

Dated this 9th of April, 1998.

Tetsu Maeda

TETSU MAEDA
NOTARY

NO. 1-1, 2-CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODAKU TOKYO JAPAN

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

平成10年宣簿第 750 号

認　　証

嘱託人　日本たばこ産業株式会社　知的財産部長　芥川和彦は、本公証人の面前で、別添文書に署名した。

よつて、これを認証する。

平成10年4月9日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号　霞ヶ関公証役場

東京法務局所属

公証人　真栄田　哲

総公証№ 010326 号

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成10年4月9日

東京法務局長　三谷　紘

CERTIFICATE

This is to certify that the signature affixed above has been provided by Notary, duly authorized by the Tokyo Legal Affairs Bureau and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date APR 9 1998

Hiroshi MITANI

Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

For legalization by the foreign consul in Japan, this is to certify that the Seal affixed hereto is genuine.
Tokyo, APR 10 1998
Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO APTURO
NOTARIA

9

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO - JAPON

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

C E R T I F I C A

Que la compañía JAPAN TOBACCO INC. es una sociedad constituída de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor KAZUHIKO AKUTAGAWA en su carácter de DIRECTOR OF THE IITELLECTUAL PROPERTY DIVISION de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor TAKASHI SUZUKI , quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio,16 de Abril de 1.998

Número:46
Derechos:US$106 (Resolución 2570,Sep.30 1992)
(Ciento seis dólares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE NACIONAL

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA TOKIO

Luis A. Hernández S.
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

045329

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUN - 1 AM 11: 50

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

21 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL N° 030698 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta traducción ha sido debidamente preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

Documento escrito en inglés y español por medio del cual **JAPAN TOBACCO INC.**, ratifica la solicitud de patente N° 98.014.251 presentada por EMILIO FERRERO el 13 de marzo de 1988 ante la Superintendencia de Industria y Comercio y mediante el cual otorga poder a favor de **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**. (firmado) Kazuhiko Akutagawa, Director de la División de Propiedad Intelectual

---

CERTIFICACION NOTARIAL

El presente con el fin de certificar que el señor Kazuhiko AKUTAGAWA, Director de la División de Propiedad Intelectual y agente del señor Masaru MISUNO, Presidente y Jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., quien ha sido autorizado para otorgar poder en representación de dicha compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes del Japón, ubicada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-Ku, Tokio 105 Japón, ha [illegible] presencia que la firma en los documentos ane[illegible]es la suya.

Fechado hoy 9 de abril de 1998.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO TRUJILLO
NOTARIA

(firmado) Tetsu Maeda (Sello en tinta roja en Japonés)
Tetsu Maeda

N° 1-1, 2-CHOME UCHISAIWAICHO

CHIYODAKU TOKIO JAPON

(Sello notarial ovalado en tinta azul de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio)

Documento en japonés con sellos en tinta roja en japonés en cuya parte superior central aparece el número 750 escrito a mano, en la mitad el número 010326 impreso en rojo.

(Aparece sello azul redondo del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón)

CERTIFICACION

El presente con el fin de certificar que la firma estampada anteriormente ha sido suministrada por el Notario, debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: ABRIL 9, 1998

Hiroshi MITANI

Director de la Oficina de Asuntos legales de Tokio

(Aparece en la esquina inferior izquierda sello en tinta azul que dice: "Para legalización por el cónsul extranjero en el Japón, el presente con el fin de certificar que el Sello estampado sobre este documento es auténti

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTUR
NOTARIA

Tokio, ABRIL 10, 1998 (firmado) Takashi Suzuki, Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores (División de Política Consular y de Migración)")

EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Tokio, Japón, certifica la existencia legal de la sociedad JAPAN TOBACCO INC. y su representante autorizado KAZUHIKO AKUTAGAWA, al igual que las funciones y firma de TAKASHI SUZUKI, funcionario de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, el 16 de abril de 1998. Pagado impuesto de timbre y derechos consulares. (firmado) Luis A. Hernández S., Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares

---

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santa Fe de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Luis A. Hernández, el 1 de junio de 1998. N° 045329. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santa Fe de Bogotá, D.C., junio 3 de 1998

JAIME A. GARAVITO B.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Decreto 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COLO: 10688-801-002-7
WPCL10688 - ID # 17

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) [illegible]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 04 JUN. 1998

NOTARIO SEXTO

PABLO MENDEZ BARAJAS

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUN -4 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

147685

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

21 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

13.

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : JAPAN TOBACCO INC.

Poder conferido el : 09-04-98

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogota, D.C.
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO, 03 NOV 2009
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(aron) Emilio Perez
Williamson - Luz Clemencia
Suarez de Perez
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
A56 017 T.P. 31927
65456344 T.P. 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Perez
Luz Clemencia Suarez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
21 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

89

24

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Takashi SHIMADA**

(2) **Hiroshi UENO**

(3) **Kazuhiro TSUTSUMI**

(4) **Kouichi AOYAGI**

(5) **Tomoyuki MANABE**

(6) **Shin-ya SASAKI**

(7) **Susumu KATOH**

domiciliado(s) en c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasakicho, Takatsuki-shi, Osaka 5691125, Japón

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

JAPAN TOBACCO INC.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1058422, Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda faculiada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) **Takashi SHIMADA**

(2) **Hiroshi UENO**

(3) **Kazuhiro TSUTSUMI**

(4) **Kouichi AOYAGI**

(5) **Tomoyuki MANABE**

(6) **Shin-ya SASAKI**

(7) **Susumu KATOH**

of c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasakicho, Takatsuki-shi, Osaka 5691125, Japón

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

SPIRO-RING COMPOUND AND USE THEREOF FOR MEDICAL PURPOSES

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

JAPAN TOBACCO INC.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1058422, Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27, 2010

en/in Osaka, Japan

por/by **Takashi SHIMADA**

Firma/Signature Takashi Shimada

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27, 2010

en/in Osaka, Japan

por/by **Hiroshi UENO**

Firma/Signature Hiroshi Ueno

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27. 2010
en/in Osaka, Japan

por/by **Kazuhiro TSUTSUMI**

Firma/Signature Kazuhiro Tsutsumi

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27. 2010
en/in Osaka, Japan

por/by **Kouichi AOYAGI**

Firma/Signature Kouichi Aoyagi

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27. 2010.
en/in Osaka. Japan

por/by **Tomoyuki MANABE**

Firma/Signature Tomoyuki Manabe

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 28, 2010
en/in Osaka, Japan

por/by **Shin-ya SASAKI**

Firma/Signature Shin-ya Sasaki

Dado y firmado hoy/Given and signed this Apr. 27. 2010
en/in Osaka Japan

por/by **Susumu KATOH**

Firma/Signature Susumu Katoh



27

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki Yamaguchi

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

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki Yamaguchi, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. MAY. 12. 2010

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 2650

9. Seal/stamp:



10. Signature:

N. Asano

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

認証登簿平成２２年第８８号

嘱託人嶌田隆司、同上野弘資、同堤一弘、同青柳幸一、同眞部知幸、同佐々木信也及び同加藤晋は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成２２年４月２８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd　No.88 (2010)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Takashi Shimada, Hiroshi Ueno, Kazuhiro Tsutsumi, Kouichi Aoyagi, Tomoyuki Manabe, Shin-ya Sasaki and Susumu Katoh signed the attached document in my very presence on this 28th day of April, 2010.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal Affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
15-18, (Midori Akutagawa Bldg.) 1-chome
Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japan

大阪法務局所属　公証人役場

29

第　1932　号

証　明

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

平成22年5月12日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration *No.*

CERTIFICATE

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

Date MAY 12, 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05.24/10a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual (1) Takashi SHIMADA; (2) Hiroshi UENO; (3) Kazuhiro TSUTSUMI; (4) Kouichi AOYAGI; (5) Tomoyuki MANABE; (6) Shin-ya SASAKI y (7) Susumu KATOH, domiciliados en c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasakicho, Takatsuki-shi, Osaka 5691125, Japón, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de "COMPUESTOS ESPIRO Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de **JAPAN TOBACCO INC.**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, domiciliada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 1058422, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 27 de abril de 2010 en Osaka, Japón por Takashi SHIMADA, Hiroshi UENO, Kazuhiro TSUTSUMI, Kouichi AOYAGI, Tomoyuki MANABE y Susumu KATOH.

Dado y firmado el 28 de abril de 2010 por Shin-ya SASAKI.

Firma Ilegibles de todos los inventores mencionados anteriormente.

Texto en japonés

REGISTRO No. 88 (2010)

CERTIFICADO NOTARIAL

Mediante el presente se certifica que Takashi Shimada, Hiroshi Ueno, Kazuhiro Tsutsumi, Kouichi Aoyagi, Tomoyuki Manabe, Shin-ya

DIEGO F. VARGAS L.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Sasaki y Susumu Katoh firmaron el documento adjunto en mí presencia hoy 28 de abril de 2010.

Firma ilegible

Katsuyuki Yamaguchi
NOTARIO adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka
15-18, 1-chome, Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi, Osaka, Japón

Sello Notarial

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial adjunto ha sido suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: MAY.12.2010

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Katsuyuki Yamaguchi
3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello/estampilla de Katsuyuki Yamaguchi, Notario Público

Certificado

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

32

5. en **Osaka** 6. MAY. 12. 2010

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 2650**

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

Firma Ilegible

Naomi ASANO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-171519\WPCL002H\COLO 14223-841-003-9

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MAY 25 AM 8:33
DEPARTAMENTO DE ESTADO
WASHINGTON D.C.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年4 月30 日 (30.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/054479 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 59/72 (2006.01) *C07C 235/34* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *C07D 213/64* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) *C07D 257/04* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *C07D 263/32* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *C07D 277/20* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *C07D 277/34* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/069296

(22) 国際出願日: 2006 年10 月24 日 (24.10.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-279697
2007 年10 月26 日 (26.10.2007) JP
61/001,825 2007 年11 月5 日 (05.11.2007) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 嶋田 隆司 (SHIMADA, Takashi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 上野 弘資 (UENO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 堤 一弘 (TSUTSUMI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 青柳 幸一 (AOYAGI, Kouichi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 眞部 知幸 (MANABE, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 佐々木 信也 (SASAKI, Shin-ya) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 加藤 晋 (KATOH, Susumu) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 京阪堂島ビル3階 Osaka (JP).

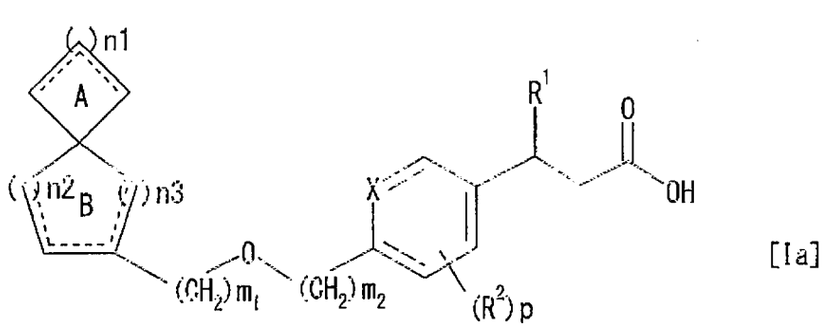
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: SPIRO-RING COMPOUND AND USE THEREOF FOR MEDICAL PURPOSES

(54) 発明の名称: スピロ環化合物及びその医薬用途



[Ia]

(57) Abstract: Disclosed is a spiro-ring compound represented by the general formula [Ia], a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 下記一般式 [Ｉａ] で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

WO 2009/054479 A1

明細書

スピロ環化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、GPR40作動薬(アゴニスト)活性を有するスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病(Diabetes Mellitus: DM)は、糖及び脂質代謝異常を特徴とする疾患であり、血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が病的に高まることによって、様々な特徴的な合併症をきたす危険性のある病気であり、全世界の患者数は2006年現在で1億3000万を越えると見積もられている。

糖尿病は、遺伝要因を基盤に環境因子(過食、肥満、運動不足など)が関与することにより発症すると言われている。糖尿病は、主に1型糖尿病(インスリン依存型糖尿病(IDDM))と2型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病(NIDDM))に分類されるが、その大半(約9割)が2型糖尿病である。

1型糖尿病は膵臓のランゲルハンス島でインスリンを分泌しているβ細胞が死滅する病気であり、2型糖尿病は膵β細胞におけるグルコース感受性低下によるインスリン分泌量不足と末梢組織(筋肉、脂肪、肝臓)におけるインスリン感受性低下の二つを原因とする糖尿病である。

[0003] 糖尿病に関する治療及び予防については、運動や食事療法が施されるほか、薬物療法も行われている。

現在使用されている薬物療法のうち代表的なものとしては、インスリン療法と経口血糖降下薬が挙げられる。経口血糖降下薬(OHA: oral hypoglycemic agent)としては、スルフォニルウレア剤(SU薬)、ビグアナイド剤(BG薬)、αグルコシダーゼ阻害剤(αGI薬)、チアゾリジン系誘導体(TZD薬)などがある。

[0004] しかしながら、これらの薬剤には低血糖、肝障害又は胃腸障害等の副作用が認められているため、これら薬剤の有用な利用方法の開発が行われている。また、新たな

メカニズムに基づく治療及び予防方法の研究も活発に行われている。

[0005] 近年、Gタンパク質共役型受容体(G Protein-coupled Receptors: GPCRs)の研究において見出されたGPR40(G Protein-coupled Receptor 40)は、別名、遊離脂肪酸受容体1(FFR1(Free fatty acid receptor 1))と呼ばれ、遊離脂肪酸(特に中、長鎖脂肪酸)をリガンドとする膜7回貫通型のタンパク質である。GPR40は、げっ歯類において膵臓(特に膵β細胞)に高発現していることが知られ、ヒトでは膵β細胞だけでなく脳において発現が認められている。

[0006] GPR40の機能としては、そのリガンドである遊離脂肪酸が膵臓β細胞のGPR40に作用することにより、グルコース濃度に依存してβ細胞からインスリンを分泌することが知られている。また、GPR40ノックアウトマウスの解析がなされ、GPR40が肥満や糖尿病の病態に関与することが示唆されている。

[0007] GPR40に関連する疾患として、糖尿病、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、空腹時血糖異常、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、ケトアシドーシス、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、高リポタンパク質血症、メタボリックシンドローム、肥満、アテローム性動脈硬化症等が知られている。これらのことから、GPR40は新たな糖尿病のターゲットとして注目されている。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、GPR40機能を調節する薬剤、特にGPR40作動薬(アゴニスト)として糖尿病、高血糖、耐糖能異常、空腹時血糖異常等の治療剤又は予防剤を提供することにある。

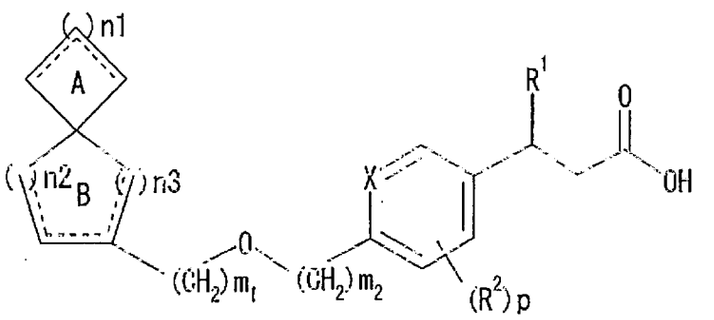
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、GPR40機能を調節する薬剤、特にGPR40作動薬(アゴニスト)として糖尿病、高血糖、耐糖能異常、空腹時血糖異常等の治療剤又は予防剤を開発すべく鋭意研究を重ね、GPR40作動薬(アゴニスト)活性を有するスピロ環化合物を見出した。本発明者は、これらの知見に基づき、さらに検討を続け本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

項1. 下記一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0011] [化1]



[Ia]

[0012] [式中、

R^1は、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_2－C_6アルケニル基、

(4)C_2－C_6アルキニル基、

(5)C_1－C_6アルコキシ基、

(6)ヒドロキシC_1－C_6アルキル基、

(7)C_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基、

(8)—$CONP^{11}P^{12}$(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)、

(9)フェニル基、又は、

(10)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であり、該5員環ヘテロアリール基は、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよく、

R^2は、

(1)ハロゲン原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)水酸基、又は、

(4)C_1－C_6アルコキシ基であり、

pは、0、1、2又は3であり、

Xは、炭素原子又は窒素原子であり、

m1は、0、1又は2であり、

m2は、0又は1であり、

スピロ環ABは、

(1)ヒドロキシ基、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_1－C_6アルコキシ基、及び

(4)オキソ基

からなる群より選ばれる同一又は異なる1乃至5個の置換基により置換されてもよく、

n1は、0、1、2、3又は4であり、

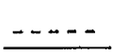
n2は、1、2、3又は4であり、

n3は、0、1又は2であり、

かつ、n2＋n3は、2、3又は4であり、

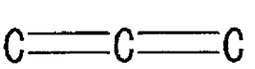
結合

[0013] [化2]



[0014] は、1重結合又は2重結合（但し、連続する3つの炭素原子においてアレン結合

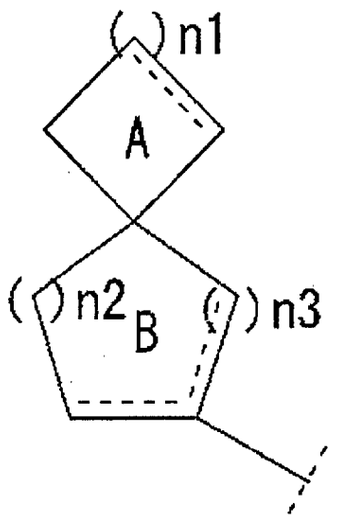
[0015] [化3]



[0016] は形成しない。）である。]

[0017] 項2. スピロ環ABが、

[0018] [化4]



[0019] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]で表される項1記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0020] 項3. スピロ環ABにおける環Aの2重結合の数が0又は1である項1又は2記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

項4. スピロ環ABにおける環Bの2重結合の数が0又は1である項1乃至3のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

項5. n3が、1又は2である項1乃至4のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

項6. スピロ環ABが、同一又は異なる1乃至3個の置換基により置換されてもよい項1乃至5のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0021] 項7. R^1が、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_2－C_6アルケニル基、

(4)C_2－C_6アルキニル基、

(5)C_1－C_6アルコキシ基、

(6)C_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基、

(7)—CONR^{11}R^{12}(R^{11}及びR^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)、又は、

(8)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である

項1乃至6のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0022] 項8. R^{1}が、

(1)水素原子、

(2)C_2－C_6アルケニル基、

(3)C_2－C_6アルキニル基、

(4)C_1－C_6アルコキシ基、又は、

(5)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である

項1乃至7のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0023] 項9. pが、0又は1である項1乃至8のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

項10. R^{2}が、

(1)C_1－C_6アルキル基、

(2)水酸基、又は、

(3)C_1－C_6アルコキシ基である項1乃至9のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

項11. m1が、0又は1である項1乃至10のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0024] 項12. 項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と、医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

項13. 項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるGPR40作動薬。

項14. 項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるインスリン分泌促進剤又は血糖降下剤。

項15. 項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤。

[0025] 項16. GPR40作動薬を製造するための、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

項17. インスリン分泌促進剤又は血糖降下剤を製造するための、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

項18. 糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

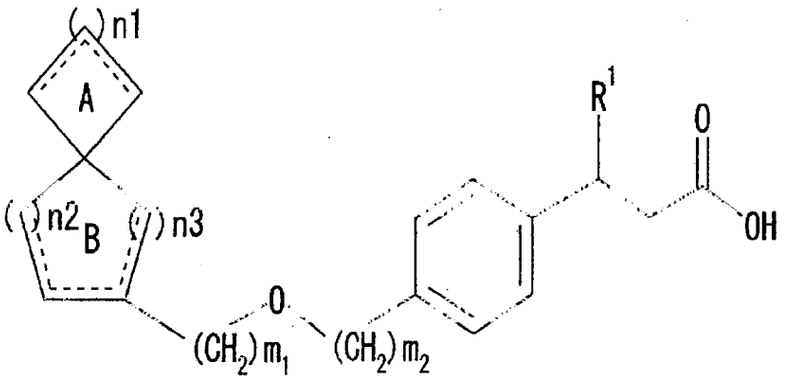
[0026] 項19. 医薬上有効量の、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、GPR40を活性化する方法。

項20. 医薬上有効量の、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、インスリン分泌促進方法又は血糖降下方法。

項21. 医薬上有効量の、項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療方法又は予防方法。

[0027] 項22. 下記一般式[I]で表されるスピロ環化合物、その医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0028] [化5]



[I]

[0029] [式中、

R^1は、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_4アルキル基、

(3)C_2－C_4アルケニル基、

(4)C_2－C_4アルキニル基、

(5)C_1－C_4アルコキシ基、

(6)ヒドロキシC_1－C_4アルキル基、

(7)C_1－C_4アルコキシ(C_1－C_4)アルキル基、

(8)—CONP^{11}P^{12}(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_4アルキル基である。)、

(9)フェニル基、又は、

(10)少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有するC_1－C_4アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基であり、

m1は、0、1又は2であり、

m2は、0又は1であり、

スピロ環ABは、

(1)ヒドロキシ基、又は

(2)C_1－C_4アルキル基、

から選ばれる1乃至5個の置換基により同一又は異なって置換されてもよく、

n1は、2、3又は4であり、

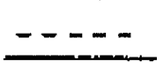
n2は、1、2又は3であり、

n3は、0、1又は2であり、

かつ、n2＋n3は、2又は3であり、

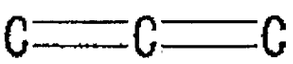
結合

[0030] [化6]



[0031] は、1重結合又は2重結合（但し、連続する3つの炭素原子においてアレン結合

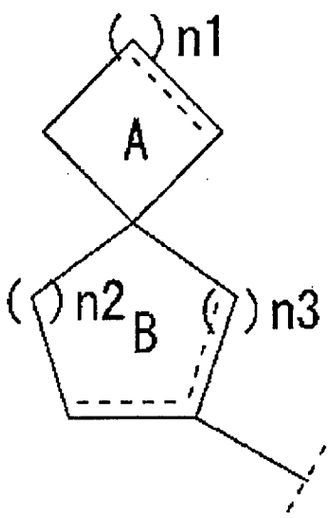
[0032] [化7]



[0033] は形成しない。）である。]

[0034] 項23. スピロ環ABが、

[0035] [化8]



[0036] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]で表される項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

[0037] 項24. スピロ環ABにおける同一又は異なって選ばれる置換基が、1乃至3個である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[0038] 項25. R^1が、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_4アルキル基、

(3)C_2－C_4アルケニル基、

(4)C_2－C_4アルキニル基、

(5)C_1－C_4アルコキシ基、

(6)C_1－C_4アルコキシ(C_1－C_4)アルキル基、

(7)—CONR^{11}R^{12}(R^{11}及びR^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_4アルキル基である。)、又は、

(8)少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有するC_1－C_4アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

[0039] 項26. R^1が、

(1)水素原子、

(2)C_2－C_4アルケニル基、

(3)C_2－C_4アルキニル基、

(4)C_1－C_4アルコキシ基、又は、

(5)少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有するC_1－C_4アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

[0040] 項27. m1が、0又は1である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

項28. m2が、0である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

項29. n1が、2又は3である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

[0041] 項30. n2が、1又は2である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

項31．n3が、1又は2である項22記載のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。

項32．項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と、医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0042] 項33．項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるGPR40作動薬。

項34．項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるインスリン分泌促進剤又は血糖降下剤。

項35．項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤。

[0043] 項36．GPR40作動薬を製造するための、項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

項37．インスリン分泌促進剤又は血糖降下剤を製造するための、項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

項38．糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、項22乃至31のいずれか一項に記載のスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

発明の効果

[0044] 本発明のスピロ環化合物、その医薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物は、GPR40機能を調節する薬剤、特にGPR40作動薬としてインスリン分泌促進剤又は血糖降下剤として有用である。また糖尿病、高血糖、耐糖能異常、空腹時血糖異常等の治療剤又は予防剤として有効である。

発明を実施するための最良の形態

[0045] 本発明において使用する置換基の定義は以下のとおりである。

「C_1－C_6アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖状又は分岐状のアルキル基であ

り、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert－ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、より好ましくは、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル又はsec－ブチルである。

[0046] 「C_2－C_6アルケニル基」とは、炭素数2乃至6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基であり、例えば、ビニル、1－プロペニル、2－プロペニル、イソプロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－ブテニル、2－メチル－2－プロペニル、n－ペンテニル、イソペンテニル、ネオペンテニル、1－メチルプロペニル、n－ヘキセニル、イソヘキセニル、1,1－ジメチルブテニル、2,2－ジメチルブテニル、2,3－ジメチルブテニル、3,3－ジメチルプロペニル、2－エチルブテニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数2乃至4の直鎖状又は分岐状のアルケニル基であり、より好ましくは、ビニル、1－プロペニル、2－プロペニル又はイソプロペニルである。

[0047] 「C_2－C_6アルキニル基」とは、炭素数2乃至6の直鎖状又は分岐状のアルキニル基であり、例えば、エチニル、プロパ－2－イン－1－イル（プロパルギル）、プロパ－1－イン－1－イル、1－ブチン－1－イル、1－ブチン－3－イル、1－ブチン－4－イル、2－ブチン－1－イル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数2乃至4の直鎖状又は分岐状のアルキニル基であり、より好ましくは、エチニル、プロパ－2－イン－1－イル（プロパルギル）又はプロパ－1－イン－1－イルである。

[0048] 「C_1－C_6アルコキシ基」とは、式：－O－（C_1－C_6アルキル基）であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロピルオキシ、n－ブトキシ、イソブチルオキシ、sec－ブチルオキシ、tert－ブチルオキシ（tert－ブトキシ）、ペンチルオキシ、tert－ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C_1－C_4アルコキシ基、すなわち式：－O－（C_1－C_4アルキル基）で表わされるアルコキシ基であり、より好ましくは、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ又はイソプロピルオキシである。

[0049] 「C_2－C_6アルキレン基」とは、炭素数2乃至6の直鎖状のアルキレン基であり、該アルキレン基はC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、水酸基又はオキソ基により置換されても良い。例えば、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－$(CH_2)_4$－、－$(CH_2)_5$－、

$-(CH_2)_{2-6}-$である。

[0050] 「ヒドロキシC_1-C_6アルキル基」とは、上記定義の「C_1-C_6アルキル基」にヒドロキシ基がモノ又はジ置換、好ましくはモノ置換したヒドロキシC_1-C_6アルキル基であり、例えば、ヒドロキシメチル、2－ヒドロキシエチル、1－ヒドロキシ－1－メチルエチル、1,2－ジヒドロキシエチル、3－ヒドロキシプロピル、4－ヒドロキシブチル、5－ヒドロキシペンチル、6－ヒドロキシヘキシル等である。好ましくは、ヒドロキシC_1-C_4アルキル基であり、より好ましくは、ヒドロキシメチルである。

[0051] 「C_1-C_6アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基」とは、上記定義の「C_1-C_6アルキル基」に上記定義の「C_1-C_6アルコキシ基」がモノ又はジ置換したC_1-C_6アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基であり、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n－プロポキシメチル、t－ブトキシメチル、2－メトキシエチル、1－メトキシ－1－メチルエチル、1,2－ジメトキシエチル、3－メトキシプロピル、3－エトキシプロピル、2,3－ジエトキシプロピル、4－メトキシブチル、5－メトキシペンチル、5－エトキシペンチル、6－メトキシヘキシル、6－エトキシヘキシル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル等である。好ましくは、C_1-C_4アルコキシ(C_1-C_4)アルキル基であり、より好ましくは、メトキシメチル、エトキシメチル、n－プロポキシメチル、t－ブトキシメチル、2－メトキシエチル、1－メトキシ－1－メチルエチル、3－メトキシプロピル、3－エトキシプロピル、4－メトキシブチル等のモノ－(C_1-C_4アルコキシ)置換(C_1-C_4)アルキル基であり、さらに好ましくは、メトキシメチルである。

[0052] 式「$-CONR^{11}R^{12}$」で示される基としては、例えば、カルバモイル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、メチル(エチル)アミノカルボニル、n－プロピルアミノカルボニル、メチル(n－プロピル)アミノカルボニル、n－ブチルアミノカルボニル、ジ－n－ブチルアミノカルボニル、n－ペンチルアミノカルボニル、ジ－n－ペンチルアミノカルボニル、メチル(n－ペンチル)アミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジ－ヘキシルアミノカルボニル、メチル(ヘキシル)アミノカルボニル等が挙げられる。好ましくはメチルアミノカルボニル又はジメチルアミノカルボニルである。

[0053] 「少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有

する5員環ヘテロアリール基」、すなわち窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基は、少なくとも1つの窒素原子を有することが好ましい。より好ましくは、1～4個の窒素原子と、1個の酸素原子又は及び1個の硫黄原子とを有する5員環ヘテロアリール基が挙げられる。このような5員環ヘテロアリール基としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、1，2，4－チアジアゾリル、1，2，5－チアジアゾリル、1，3，4－チアジアゾリル等が挙げられる。好ましくは、テトラゾリル、オキサゾリル又はチアゾリル基であり、さらに好ましくは、テトラゾリル又はオキサゾリルである。特に好ましくは、テトラゾリルである。

該5員環ヘテロアリール基の置換基としては、C_1－C_6アルキル基が好ましく、より好ましくはC_1－C_4アルキル基であり、さらに好ましくは、メチル、エチル、n－プロピル又はイソプロピルである。特に好ましくは、メチルである。

[0054] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

[0055] 「脱離基」とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、アセチル基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を意味し、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子である。

[0056] 後述する製造方法の説明において、Lv_1における脱離基として好ましくは、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、さらに好ましくは、塩素原子、臭素原子、又はメタンスルホニルオキシ基である。

[0057] Lv_2における脱離基として好ましくは、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、アセチル基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、さらに好ましくは、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はアセチル基である。

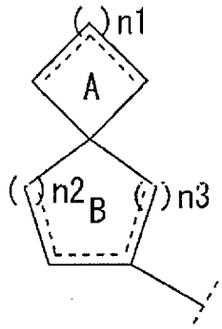
L_1及びL_2として好ましくは、それぞれ独立して、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ジメ

チルスルホニウム基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、さらに好ましくは、それぞれ独立して、臭素原子又はメタンスルホニルオキシ基である。

[0058] 「ヒドロキシ基保護基」とは、この場合、エーテル系ヒドロキシ基保護基又はアセチル系ヒドロキシ基保護基を意味し、エーテル系ヒドロキシ基保護基としては、例えばテトラヒドロピラニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基、tertーブチルジフェニルシリル基、tertーブチルジメチルシリル基又はトリメチルシリル基を意味し、好ましくは、テトラヒドロピラニル基、パラメトキシベンジル基、tertーブチルジフェニルシリル基、又はtertーブチルジメチルシリル基である。アセチル系ヒドロキシ基保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基、又はパラニトロベンゾイル基であり、好ましくはアセチル基である。

[0059] 「スピロ環AB」とは、部分構造式

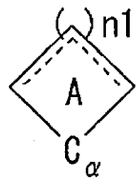
[0060] [化9]



[0061] (式中、各記号は前記記載のとおりである。)

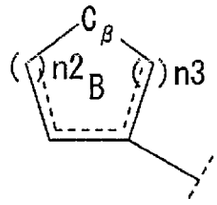
を表し、部分構造式

[0062] [化10]



[0063] で表される環Aにおける炭素原子αと、部分構造式

[0064] [化11]



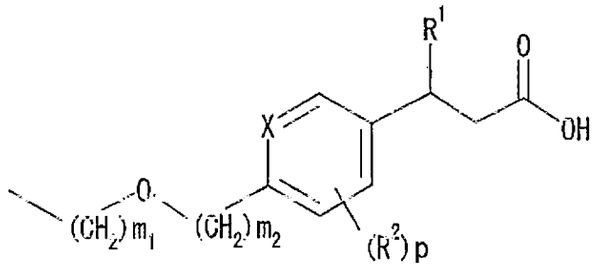
[0065] で表される環Bにおける炭素原子βが、炭素スピロ原子として共有され、スピロ縮合(結合)をしているモノスピロ2環系炭素環を意味する。なお、環Bに結合している

[0066] [化12]



[0067] は、下記部分構造

[0068] [化13]

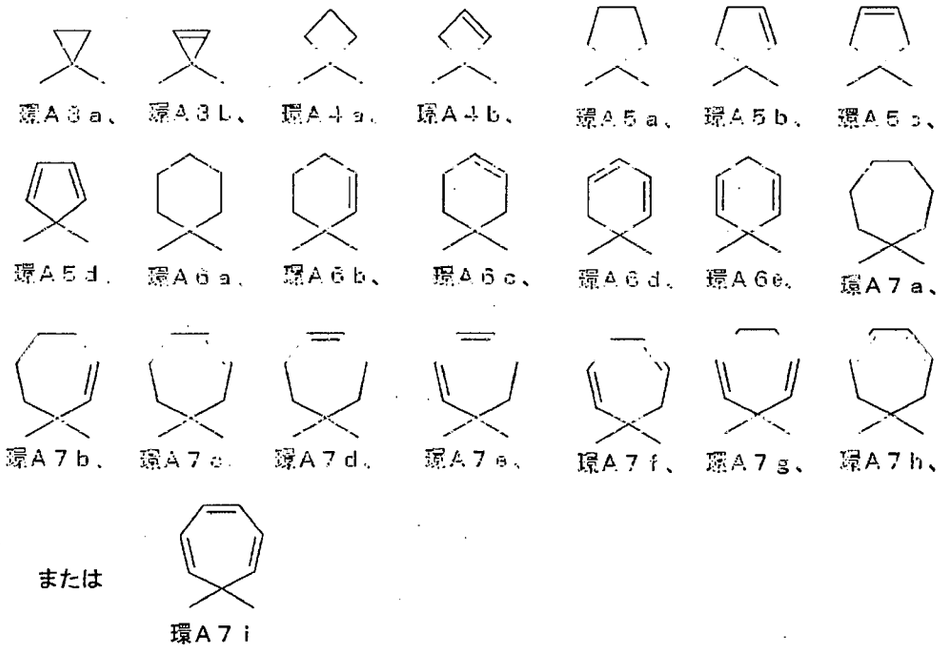


[0069] を意味する。

[0070] 「スピロ環ABにおける環A」とは、上記スピロ環ABにおける環A部分を意味し、3から7員の飽和又は不飽和炭素環を意味する。環Aは1から3個の、好ましくは、1個の二重結合を環内に有していてもよい、3から7員の飽和又は不飽和炭素環である。n1は、0、1、2、3又は4であり、好ましくは2又は3である。

[0071] 「スピロ環ABにおける環A」の具体例を挙げれば、

[0072] [化14]



[0073] であり、好ましくは環A3a、環A4a、環A5a、環A5b、環A5c、環A5d、環A6a、環A6b、環A6c、環A6d、環A6e、環A7a、環A7b、環A7c、環A7d、環A7e、環A7f、環A7g、環A7h、又は環A7iである。より好ましくは環A3a、環A4a、環A5a、環A5b、環A5c、環A5d、環A6a、環A6b、環A6c、環A6d、環A6e、環A7a、環A7b、環A7c、又は環A7dであり、さらに好ましくは、環A3a、環A4a、環A5a、環A6a、環A6b、又は環A7aである。

[0074] また、本発明における別の実施態様として、好ましくは環A5a、環A5b、環A5c、環A5d、環A6a、環A6b、環A6c、環A6d、環A6e、環A7a、環A7b、環A7c、環A7d、環A7e、環A7f、環A7g、環A7h、又は環A7iである。より好ましくは、環A5a、環A5b、環A5c、環A6a、環A6b、環A6c、環A7a、環A7b、環A7c、又は環A7dであり、さらに好ましくは、環A5a、環A6a、環A6b、又は環A7aである。

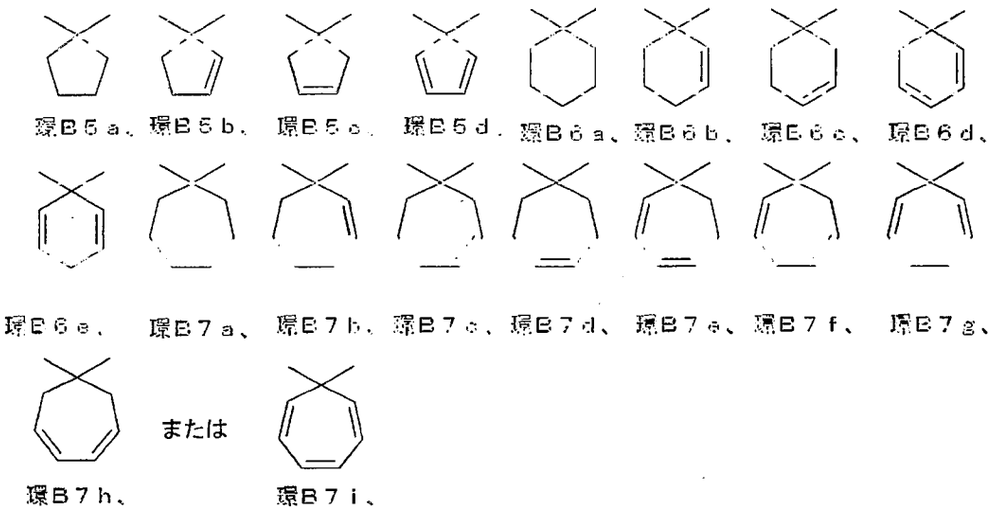
[0075] 「スピロ環ABにおける環E」とは、上記スピロ環ABにおける環E部分を意味し、5、6又は7員の飽和又は不飽和炭素環を意味する。環Eは1又は2個の、好ましくは、1個の二重結合を環内に有していてもよい、5、6又は7員飽和又は不飽和炭素環である。

n2は、1、2、3又は4であり、n3は、0、1又は2であり、かつ、n2+n3は、2、3又は

4である。好ましくは、n2は、1、2又は3であり、n3は、0、1又は2であり、かつ、n2＋n3は、2又は3である。より好ましくは、n2は、1又は2であり、n3は、1又は2であり、かつ、n2＋n3は、3である。

「スピロ環ABにおける環B」の具体例を挙げれば、

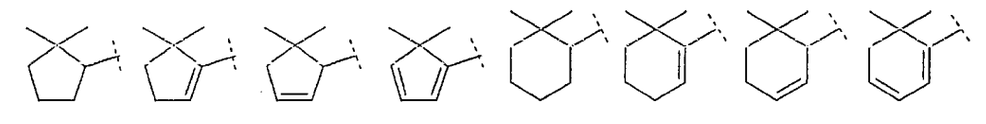
[0076] [化15]



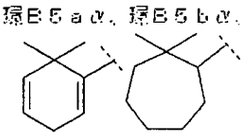
[0077] であり、好ましくは環B5a、環B5b、環B5c、環B5d、環B6a、環B6b、環B6c、環B6d、環B6e又は環E7aである。より好ましくは、環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、環B6c又は環E7aである。本発明における別の実施態様として、好ましくは環B5a、環B5b、環B5c、環B5d、環B6a、環B6b、環B6c、環B6d、又は環B6eである。

好ましい「スピロ環ABにおける環B」の具体例をより具体的に挙げれば、

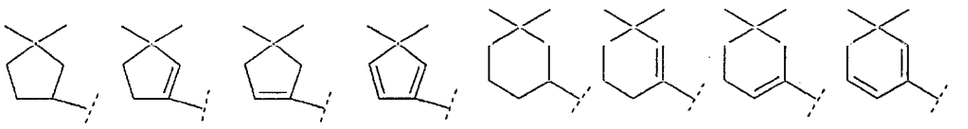
[0078] [化16]



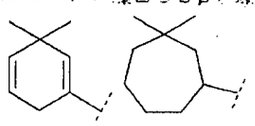
環Ｂ５ａα、環Ｂ５ｂα、環Ｂ５ｃα、環Ｂ５ｄα、環Ｂ６ａα、環Ｂ６ｂα、環Ｂ６ｃα、環Ｂ６ｄα、



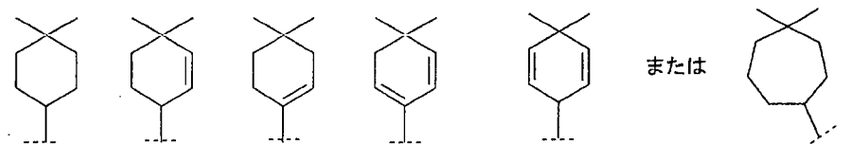
環Ｂ６ａα、環Ｂ７ａα、



環Ｂ５ａβ、環Ｂ５ｂβ、環Ｂ５ｃβ、環Ｂ５ｄβ、環Ｂ６ａβ、環Ｂ６ｂβ、環Ｂ６ｃβ、環Ｂ６ｄβ、



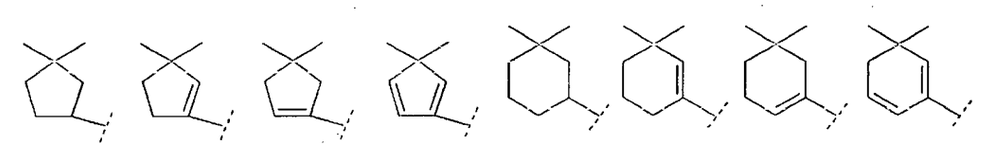
環Ｂ６ｅβ、環Ｂ７ａβ、



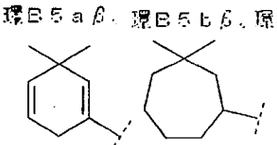
環Ｂ６ａγ、環Ｂ６ｂγ、環Ｂ６ｃγ、環Ｂ６ｄγ、環Ｂ６ｅγ、環Ｂ７ａγ、

[0079] であり、好ましくは、

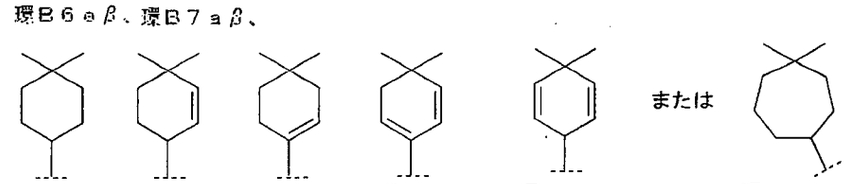
[0080] [化17]



環Ｂ５ａβ、環Ｂ５ｂβ、環Ｂ５ｃβ、環Ｂ５ｄβ、環Ｂ６ａβ、環Ｂ６ｂβ、環Ｂ６ｃβ、環Ｂ６ｄβ、



環Ｂ６ｅβ、環Ｂ７ａβ、

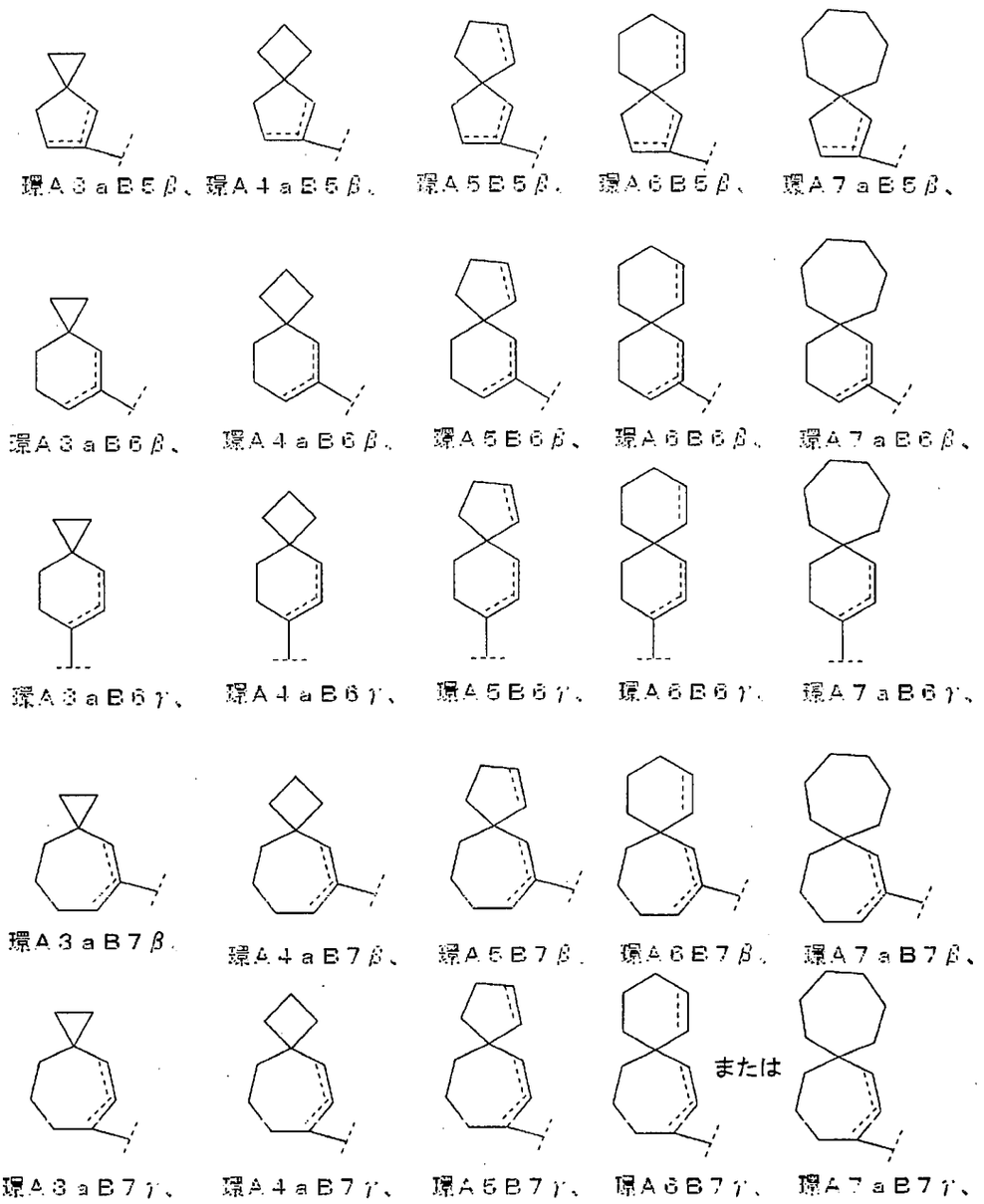


環Ｂ６ａγ、環Ｂ６ｂγ、環Ｂ６ｃγ、環Ｂ６ｄγ、環Ｂ６ｅγ、環Ｂ７ａγ、

[0081] である。

スピロ環ABとして好ましくは、

[0082] [化18]

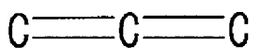


[0083] (式中、記号

[0084] [化19]

[0085] は、1重結合又は2重結合(但し、連続する3つの炭素原子においてアレン結合

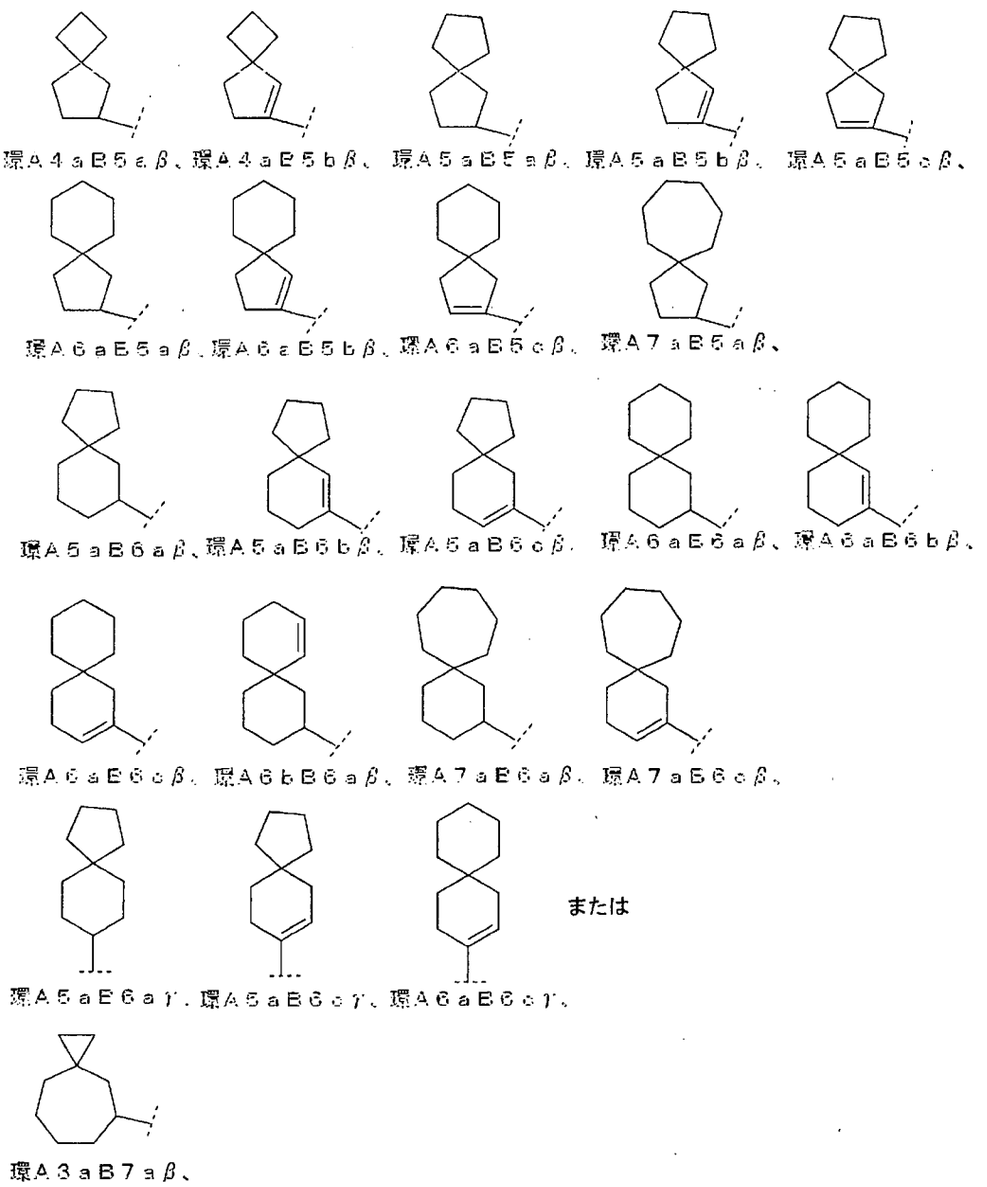
[0086] [化20]



[0087] は形成しない。)である。)

スピロ環ABとしてより好ましくは、

[0088] [化21]



[0089] で表わされる環A4aB5aβ、環A5aB5aβ、環A6aB5aβ、環A7aB5aβ、環A5a

B6aβ、環A6aB6aβ、環A7aB6aβ、環A5aB6aγ、又は、環A3aB7aβの二重結合を有さないスピロ環;環A4aB5bβ、環A5aB5bβ、環A5aB5cβ、環A5aB6bβ、環A5aB6cβ、環A6aB6bβ、環A6aB6cβ、環A6bB6aβ、環A7aB6cβ、環A5aB6cγ、又は、環A6aB6cγの二重結合を1つ有するスピロ環である。

[0090] さらに好ましくは、環A5aB6aβ、環A5aB6bβ、環A5aB6cβ、環A6aB6aβ、環A6aB6bβ、又は、環A6aB6cβである。

二重結合を有さないスピロ環として特に好ましくは、環A5aB6aβ、又は、環A6aB6aβである。

二重結合を1つ有するスピロ環として特に好ましくは、環A5aB6bβ、環A5aB6cβ、環A6aB6bβ、又は、環A6aB6cβである。

[0091] 別の実施態様において、同様に好ましいスピロ環ABとしては、環A5a、環A5b、環A5c、環A6a、環A6b、環A6c、環A7a、環A7b、環A7c、又は環A7dと環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環ABである。より好ましくは、環A5a、環A6a、環A6b、環A7a、又は環A7dと環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環ABである。

[0092] さらに好ましくは、

環A5aと環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

環A6aと環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

環A6bと環B6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環A7aと環B5a、環B6a又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

又は、環A7dと環B5a、環B6a又は環B6cとを組み合わせたスピロ環ABである。

[0093] 別の実施態様として、同様にさらに好ましくは、

環B5aと環A5a、環A6a、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環AB、

環B5bと環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環B5cと環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環B6aと環A5a、環A6a、環A6b、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環A

B、

環B6bと環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

又は、環B6cと環A5a、環A6a、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環ABである。

[0094] 本発明におけるまた別の実施態様として、好ましいスピロ環AEとしては、

環A3a、環A4a、環A5a、環A6a、環A6b、環A7a、又は環A7dと環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、環B6c、環B7a又は環B7bとを組み合わせたスピロ環ABである。さらに好ましくは、

環A3aと、環B7a又は環B7bとを組み合わせたスピロ環AB、

環A4aと、環B5a又は環B5cとを組み合わせたスピロ環AB、

環A5aと、環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

環A6aと、環B5a、環B5b、環B5c、環B6a、環B6b、又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

環A6bと、環B6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環A7aと、環B5a、環B6a又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AB、

又は、環A7dと、環B5a、環B6a又は環B6cとを組み合わせたスピロ環AEである。

[0095] 別の実施態様として、同様にさらに好ましくは、

環B5aと、環A5a、環A6a、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環AB、

環B5bと、環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環B5cと、環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環B6aと、環A5a、環A6a、環A6b、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環AB、

環B6bと環A5a、又は環A6aとを組み合わせたスピロ環AB、

環B6cと、環A5a、環A6a、環A7a、又は環A7dとを組み合わせたスピロ環AB、

環B7aと、環A3aとを組み合わせたスピロ環AB、

又は、環B7bと、環A3aとを組み合わせたスピロ環AEである。

[0096] 「置換基により同一又は異なって置換されても良い」、すなわち「同一又は異なる置

換基により置換されても良く」とは、スピロ環ABが無置換又は同一又は異なる1個以上の置換基によって置換されたことを意味する。

[0097] 「スピロ環AB」の置換基としては、同一又は異なって1乃至5個、好ましくは1乃至3個のC_1－C_6アルキル基又はヒドロキシ基、オキソ基、又は、C_1－C_6アルコキシ基であり、より好ましくは同一又は異なって1乃至3個のC_1－C_6アルキル基又はヒドロキシ基である。C_1－C_6アルキル基は、好ましくはC_1－C_4アルキル基である。またスピロ環ABの置換基は、さらに好ましくは、同一又は異なって1乃至5個のメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル又はヒドロキシ基である。特に好ましくは同一又は異なって1乃至3個のメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル又はヒドロキシ基である。

また、無置換のスピロ環ABが好ましい。

[0098] 「スピロ環ABにおける環A」上の置換基としては、同一又は異なって1から5個、好ましくは1から3個のC_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、又は、C_1－C_6アルコキシ基であり、より好ましくは同一又は異なって1から3個のC_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、又は、オキソ基である。C_1－C_6アルキル基は、好ましくはC_1－C_4アルキル基である。また環A上の置換基は、さらに好ましくは同一又は異なって1から5個のメチル、エチル、n－プロピル又はイソプロピル基である。特に好ましくは同一又は異なって1から3個のメチル、エチル、n－プロピル又はイソプロピル基である。

「スピロ環ABにおける環A」は、無置換であることが好ましい。

[0099] 「スピロ環ABにおける環B」上の置換基としては、同一又は異なって1から5個、好ましくは1から3個のC_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基、又は、C_1－C_6アルコキシ基であり、同一又は異なって1から5個（好ましくは1から3個）のC_1－C_6アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基が好ましく、より好ましくは同一又は異なって1から5個のC_1－C_4アルキル基又はヒドロキシ基であり、さらに好ましくは同一又は異なって1から3個のC_1－C_4アルキル基又はヒドロキシ基である。

また「スピロ環ABにおける環B」は、無置換であることが好ましい。

[0100] P^1は、好ましくは、C_2－C_6アルキニル基、又は、C_1－C_6アルコキシ基である。P^1が結合している炭素原子の立体配置は、ラセミ（RS又は（＋－））、R、S、（－）又は（＋）であり、好ましくは、S又は（－）である。

R^2は、好ましくは、C_1－C_6アルキル基、水酸基、又は、C_1－C_6アルコキシ基である。

pは、0、1、2又は3であり、好ましくは、0又は1であり、より好ましくは0である。

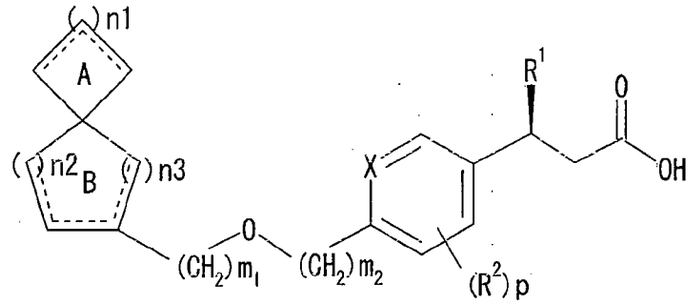
[0101] Xは、好ましくは、炭素原子である。

m1は、好ましくは0又は1であり、さらに好ましくは1である。

m2は、好ましくは、0である。

[0102] 一般式[Ia]として、好ましくは、

[0103] [化22]

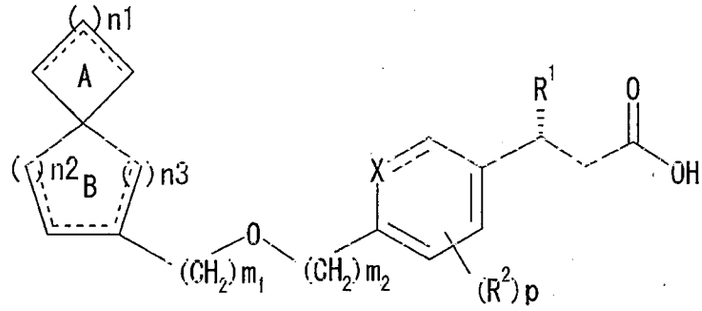


[Ia－2]

[0104] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]である。

同様に好ましくは、

[0105] [化23]

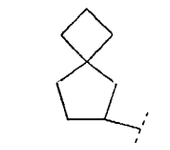


[Ia－3]

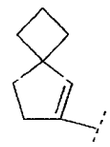
[0106] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]である。

[0107] さらに好ましくは、「スピロ環AB」が、

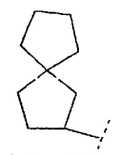
[0108] [化24]



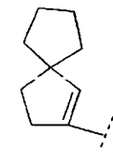
環A4aB5aβ、



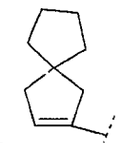
環A4aB5bβ、



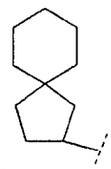
環A5aB5aβ、



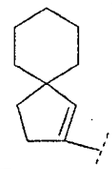
環A5aB5bβ、



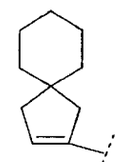
環A5aB5cβ、



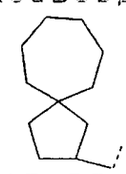
環A6aB5aβ、



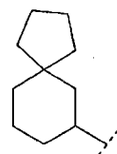
環A6aB5bβ、



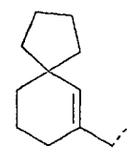
環A6aB5cβ、



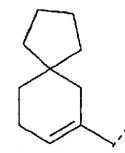
環A7aB5aβ、



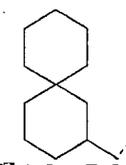
環A5aB6aβ、



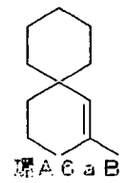
環A5aB6bβ、



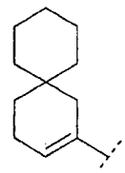
環A5aB6cβ、



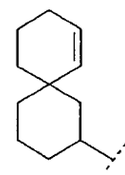
環A6aB6aβ、



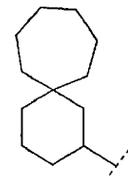
環A6aB6bβ、



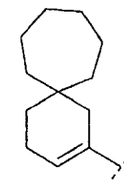
環A6aB6cβ、



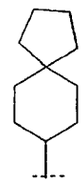
環A6bB6aβ、



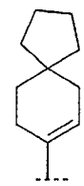
環A7aB6aβ、



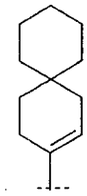
環A7aB6cβ、



環A5aB6a1'、

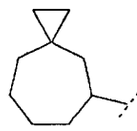


環A5aB6c1'、



環A6aB6c1'、

または、

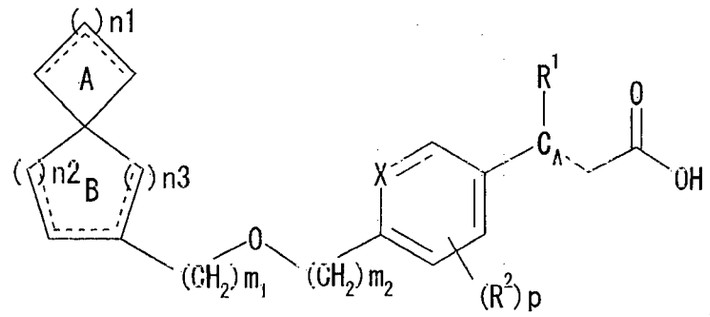


環A3aB7aβ、

[0109] である一般式[Ia－2]又は[Ia－3]である。

[0110] 「ベンジル位の炭素原子」とは、一般式[Ia]又は一般式[I]において、下記に「C_A」で表されるR^{1}で置換された炭素原子（メチン基の炭素原子）を言う。「ベンジル位のキラリティー」とは、当該炭素原子が不斉炭素原子である場合、前記「ベンジル位の炭素原子」のキラリティーを言う。表記としては例えば、ラセミ、R体、S体、（－）体、又は（＋）体と表記する。当該炭素原子は、本明細書において一般式[I]、一般式[Ia]及びこれらの中間体においても同様の意味を表す。

[0111] [化25]

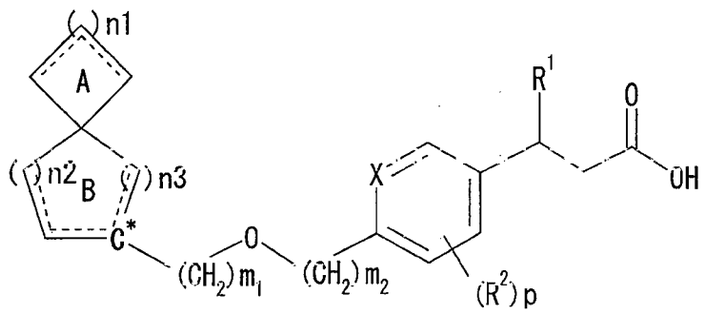


[Ia]

[0112] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]

[0113] 「スピロジャンクション炭素原子」とは、一般式[Ia]又は一般式[I]において、スピロ環AEにおける環E上の炭素原子のうち、下記に「C*」で表される炭素原子をいう。「スピロジャンクション炭素原子のキラリティー」とは、当該炭素原子が不斉炭素原子である場合、前記「スピロジャンクション炭素原子」のキラリティーを言う。表記としては例えば、ラセミ、R体、S体、(−)体、、(+)体、キラル:A又はキラル:Bと表記する。当該炭素原子は、本明細書において一般式[I]、一般式[Ia]及びこれらの中間体においても同様の意味を表す。

[0114] [化26]



[Ia]

[0115] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]

[0116] 「一般式[I]で表される化合物(以下、本発明化合物、又は化合物[I]ともいう)の医薬上許容される塩」又は「一般式[Ia]で表される化合物(以下、本発明化合物、又は化合物[Ia]ともいう)の医薬上許容される塩」とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよい。例えば、本発明化合物が分子内にアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩が挙げ

られ、本発明化合物が分子内にカルボキシル基、スルホン酸基などの酸性基を有する場合、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩として、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0117] 無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。好ましくはナトリウム塩、カリウム塩、又はカルシウム塩であり、さらに好ましくは、ナトリウム塩、又はカルシウム塩である。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。好ましくは、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、又はN,N-ジベンジルエチレンジアミンとの塩である。

塩基性アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン等との塩が挙げられる。好ましくは、リジン塩である。

自体公知の方法に従って、一般式[I]又は一般式[Ia]で表される化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又は塩基性若しくは酸性アミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0118] 「溶媒和物」とは、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、医薬上許容される溶媒和物が好ましく、例えば、一般式[I]又は一般式[Ia]で表される化合物の1水和物、1.2水和物、2水和物、ナトリウム塩の1水和物、1メタノー

ル和物、1エタノール和物、1－プロパノール和物、2－プロパノール和物、1アセトニトリル和物、2塩酸塩の2／3エタノール和物等が挙げられる。

自体公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

[0119] また、一般式[I]又は一般式[Ia]で表される化合物においては、種々の「異性体」が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。また、軸不斉が存在する場合は、これらに基づく立体異性体が存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

[0120] また、一般式[I]又は一般式[Ia]で表される化合物は、同位元素（例えば、^{3}H、^{14}C、^{35}S等）で標識されていてもよい。

[0121] 一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物としては、実質的に精製された、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物である。

[0122] 本発明においては、一般式[I]又は一般式[Ia]で表される化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、例えば、加水分解、加溶媒分解、又は、生理的条件下で分解することによって、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体、及び、塩も考えられる。プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。修飾部位としては本発明化合物中のヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、メルカプト基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

[0123] ヒドロキシ基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基、4－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、スルホ基、アラニル基、フマリル基等が挙げられる。また、ナトリウム塩化した3－カルボキシベンゾイル基、2－カル

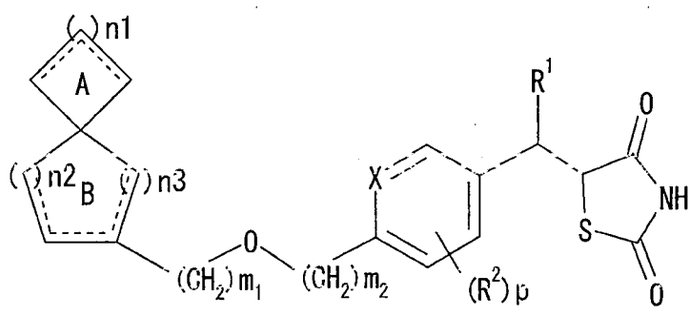
ボキシエチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシル基の修飾基として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tertーブチル基、ピバロイルオキシメチル基、カルボキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、1－(アセチルオキシ)エチル基、1－(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1－(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル基、1－(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5－メチルー2－オキソー1，3－ジオキソールー4－イル)メチル基、ベンジル基、フェニル基、oートリル基、モルホリノエチル基、N，Nージエチルカルバモイルメチル基、フタリジル基等が挙げられる。

[0124] アミノ基の修飾基として具体的には、tertーブチル基、ドコサノイル基、ピバロイルメチルオキシ基、アラニル基、ヘキシルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、3－メチルチオー1－(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1－スルホー1－(3－エトキシー4－ヒドロキシフェニル)メチル基、(5－メチルー2－オキソー1，3－ジオキソールー4－イル)メチル基、(5－メチルー2－オキソー1，3－ジオキソールー4－イル)メトキシカルボニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジルメチル基等が挙げられる。

[0125] 本発明においては、一般式[IIa]若しくは一般式[II]で表されるスピロ環化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表わされる化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と同様な効果を発揮し、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表わされる化合物、又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と同様に用いることができる。

[0126] [化27]

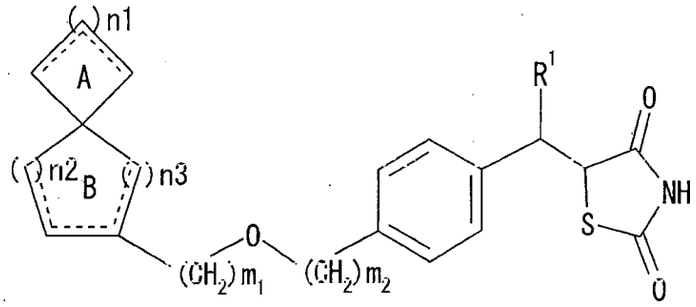


[IIa]

[0127] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]

一般式[IIa]で表わされる化合物として好ましくは、下記一般式

[0128] [化28]



[II]

[0129] [式中、各記号は前記記載のとおりである。]

で表わされる化合物である。また、一般式[IIa]及び一般式[II]における各置換基の定義は、一般式[I]又は一般式[Ia]と同様である。

[0130] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において自体公知の方法に従って、一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を、少なくとも1種以上の医薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の約0.1乃至100重量%である。

[0131] 本発明の医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0132] 該「医薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、或いは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0133] 「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウ

モロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

[0134] 「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

[0135] 「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

[0136] 「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、例えば、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

[0137] 「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジ

ルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

[0138] 「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、例えば、食用色素(例:食用赤色2号若しくは3号、食用黄色4号若しくは5号等)、βーカロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0139] 本発明の医薬組成物は、ヒトはもちろんのこと、ヒト以外の哺乳動物(例:マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等)に対しても、経口的又は非経口的(例:局所、直腸、静脈投与等)に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人の患者(体重:約60kg)に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明の一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表わされる化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物として、1日あたり、通常約1mgから2gの範囲である。これらの量を1回乃至数回に分けて投与することができる。

[0140] 一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、GPR40に関連する疾患を治療又は予防することに適している。

[0141] 「GPR40に関連する疾患」として、糖尿病、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、空腹時血糖異常、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、ケトアシドーシス、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、高リポタンパク質血症、メタボリックシンドローム、肥満、アテローム性動脈硬化症等が挙げられ、特に、糖尿病、高血糖、耐糖能異常、空腹時血糖異常が挙げられる。

[0142] 「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病を意味し、好ましくは2型糖尿病である。

一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、又はこれを含む医薬組成物の好適な投与対象としては、このようなGPR40に関連する疾患の患者が好ましく、中でも特に、糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の患者が好適である。

[0143] 「治療する」、「治療している」及び「治療」とは、症状又は疾病及び/又はその付随

する症候を緩和し、又は治癒すること、及び緩和することを意味するものとする。

[0144] 「予防する」、「予防している」及び「予防」とは、症状又は疾病及びその付随する症候の発症を遅延し、又は防止する方法、対象が、症状若しくは疾病を獲得しないようにする方法、又は、対象が症状若しくは疾病を獲得するリスクを低減する方法を表す。

[0145] 一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、GPR40機能を調節する薬剤(GPR40作動薬)、特にGPR40作動(アゴニスト)活性を有するので、インスリン分泌促進剤及び血糖降下剤として有用である。

[0146] 糖尿病の判定基準については、例として、以下に日本、米国及び世界保健機構(WHO)の判定基準を示す。

日本糖尿病学会(JDS;1999年)における判定基準では、糖尿病とは、空腹時血糖値(Fasting plasma glucose: FPG)が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75g oral glucose tolerance test: OGTT)2時間値(2hPG)が200mg/dl以上、随時血糖値が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。

また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値が110mg/dl未満又は75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)2時間値が140mg/dl未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」(impaired glucose regulation:IGR)という。

[0147] 世界保健機構(WHO,1998年)及び米国糖尿病学会(ADA;1997年)における判定基準では、糖尿病とは、空腹時血糖値が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値が200mg/dl以上を示す状態である。

[0148] これらの判定基準においては、糖尿病ハイリスク集団糖尿病前症(prediabetes)を捕らえることも重要視している。糖尿病前症から糖尿病に移行する症状として、耐糖能異常(Impared Glucose Tolerance, IGT)、空腹時血糖異常(Impaired Fasting Glucose、IFG)及びこれらの混合型が考えられている。「耐糖能異常」とは、空腹時血糖値が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。「空腹時血糖異常」とは、空腹時血糖値が110mg/dl以上126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値

が140mg／dl未満を示す状態である(ただし、ADAでは、空腹時血糖値が100mg／dl以上126mg／dl未満の状態をいう)。

[0149] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型糖尿病、耐糖能異常及び空腹時血糖異常の予防及び治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、糖尿病、境界型糖尿病、耐糖能異常及び空腹時血糖異常から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0150] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、スルホニルウレア2次無効糖尿病治療剤としても有用である。スルホニルウレア2次無効糖尿病においては、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない。このような糖尿病患者においても、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を用いることができる。

ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物又はその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵β細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えばレパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド又はそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

[0151] 上記一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を、医薬分野で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤(以下、併用薬剤ともいう)と組み合わせて使用(以下、併用ともいう)することができる。

[0152] 上記一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両製剤を同時に又は一定の間

隔をおいて投与してもよい。また、本発明の医薬組成物及び併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよい。投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明化合物又はその塩、或いはその溶媒和物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。

[0153] 併用薬剤としては、例えば、

(1)高脂血症の治療剤又は予防剤、

(2)肥満症の治療剤又は予防剤、

(3)糖尿病の治療剤又は予防剤、

(4)糖尿病合併症の治療剤又は予防剤、

(5)高血圧症の治療剤又は予防剤

等が挙げられ、これら1乃至5剤と一般式[I]若しくは一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物とを組み合わせて用いることができる。

[0154] 「高脂血症の治療剤及び/又は予防剤」としては、例えば、Apolipoprotein-A1(Apo-A1)誘導剤、Cholesteryl ester transfer protein (CETP)阻害剤、Endothelial Lipase阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、lipoprotein lipase (LPL)活性化剤、Microsomal triglyceride transfer protein (MTP)阻害剤、PPARα受容体アゴニスト、PPARδ受容体アゴニストが挙げられる。

[0155] 「肥満症の治療剤及び/又は予防剤」としては、例えば、Acetyl-CoA Carboxylase 1(ACC1)阻害剤、Acetyl-CoA Carboxylase2(ACC2)阻害剤、Bombesin receptor subtype 3 (BRS-3)アゴニスト、Diacylglycerol acyltransferase (DGAT)阻害剤、Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)受容体拮抗剤、Leptin受容体アゴニスト、Melanocortin(MC)受容体アゴニスト、Neuropeptide Y5(NPY5)受容体アンタゴニスト、Perilipin阻害剤、Uncoupling protein(UCP)誘導剤・活性化剤、11β-HSD-1阻害剤、Adiponectin受容体アゴニスト、AMP-activated protein kinase (AMPK)活性化剤、PPARγ受容体アゴニスト・アンタゴニスト、β3アドレナリン受容体アゴニストが挙げられる

。

[0156] 「糖尿病の治療剤及び／又は予防剤」としては、例えば、インスリン製剤(注射剤)、Fructose-1,6-bisphosphatases (FBPase)阻害剤 、Glucagon受容体アンタゴニスト、Glucocorticoid受容体アンタゴニスト、Glucokinase活性化剤、Glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase (GFAT)阻害剤、Glycogen phosphorylase (GP)阻害剤、Glycogen Synthase Kinase 3(GSK-3)阻害剤、GPR40アゴニスト、Phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)阻害剤、Protein tyrosine phosphatase 1B(PTPase 1B)阻害剤、Pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK)阻害剤、SGLUT阻害剤、SH2 domain-containing inositol phosphatase (SHIP2)阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV)阻害剤、GLP-1ペプチドアナログ、αグルコシダーゼ阻害剤、インスリン感受性増強剤、スルホニルウレア受容体アゴニスト(SU剤)、即効型インスリン分泌促進剤(ナテグリニド)、低分子GLP-1受容体アゴニスト、低分子インスリン経口剤、ビグアナイド剤、11β-HSD-1阻害剤、Adiponectin受容体アゴニスト、AMP-activated protein kinase (AMPK)活性化剤、PPARγ受容体アゴニスト・アンタゴニスト、β3アドレナリン受容体アゴニストが挙げられる。

[0157] 「糖尿病合併症の治療剤及び／又は予防剤」としては、例えば、Advanced glycation end products (AGE)産生抑制剤、アルドース還元酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、プロテインキナーゼCβ(PKCβ)阻害剤が挙げられる。

「高血圧症の治療剤及び／又は予防剤」としては、例えば、α遮断薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)、カルシウム拮抗薬、レニン阻害薬が挙げられる。

[0158] 次に、本発明化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら本発明はこれらの製造方法に限定されるものではなく、本発明化合物は、自体公知の方法に従って製造することができることは勿論である。本発明化合物を製造するに際し、反応の順序は適宜変更することができ、合理的と思われる工程又は置換部位から反応を行えばよい。

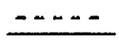
[0159] また、各工程間に適宜置換基変換(置換基の変換又は更なる置換基の修飾、例え

ば置換基の酸化又は還元）工程が挿入されていてもよい。反応性官能基がある場合は、適宜保護、脱保護を行えばよい。また、反応の進行を促進するために、例示した試薬以外の試薬を適宜用いることができ、必要に応じて、無水条件下反応（例えば、窒素雰囲気下での反応）を行うことができる。

[0160] 各工程で得られる化合物の単離及び精製は、結晶化、再結晶化、蒸留、分液、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて用いればよい。また、場合によって、各工程で得られる化合物は単離精製せず次の工程に進むことができる。

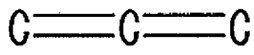
以下の製造方法において、「室温」とは1～40℃を意味する。また、以下の式中、結合

[0161] [化29]



[0162] は、上記と同様に1重結合又は2重結合（但し、連続する3つの炭素原子においてアレン結合

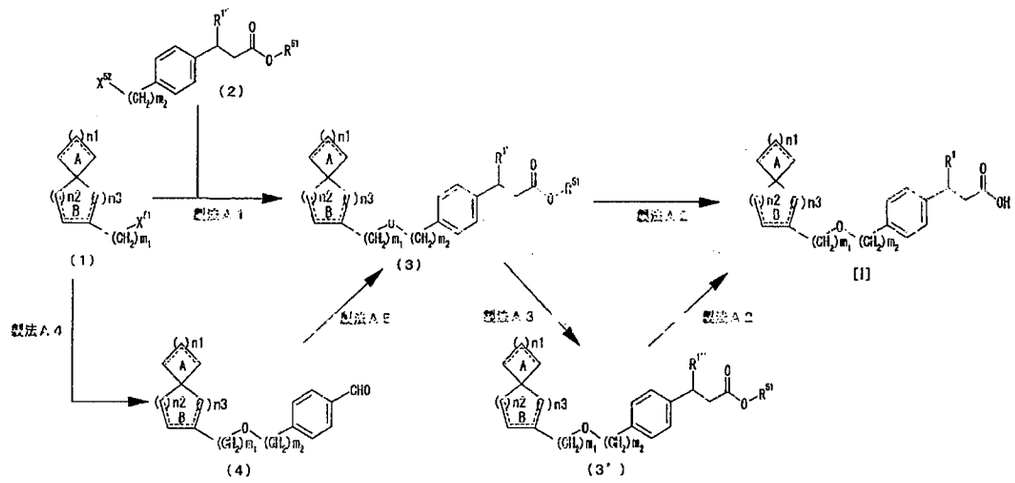
[0163] [化30]



[0164] は形成しない。）である。また、例えば、「（一般）式（1）で表わされる化合物」を、「化合物（1）」とも記載する。

[0165] 製造方法A

[化31]



[0166] [式中、$R^{1'}$は、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、フェニル基、ヒドロキシ基、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基、又はジ(C_1－C_6アルコキシ)メチル基であり、

$R^{1''}$は、C_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基、－COOH、$NR^{11}R^{12}$(R^{11}及びR^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)、又は、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基、であり、X^{51}及びX^{52}は、同一又は異なって、ヒドロキシ基又は脱離基であり、R^{51}はC_1－C_6アルキル基である。その他の記号は、前記記載の通りである。]

製造方法Aについては、以下製造方法A1からA5にその一例を示す。

[0167] 製造方法A1

化合物(3)は、化合物(1)と化合物(2)とから、下記工程1又は工程1'により得ることができる。

工程1

化合物(3)は、X^{51}がヒドロキシ基である化合物(1)とX^{52}がヒドロキシ基である化合物(2)とを、溶媒中、室温乃至加熱下、縮合することにより得ることができる。試薬としては1, 1'－(アゾジカルボニル)ジピペリジン、トリフェニルホスフィン等が好ましい。

溶媒としては例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0168] 工程1'

化合物(3)は、X^{51}がヒドロキシ基である化合物(1)とX^{52}が脱離基である化合物(2)、又はX^{51}が脱離基である化合物(1)とX^{52}がヒドロキシ基である化合物(2)とを、溶媒中、室温乃至加熱下、塩基の存在下、反応させることにより得ることができる。脱離基としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はメタンスルホニルオキシ基が好ましく、さらに好ましくは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属塩が好ましい。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒が好ましい。

[0169] 製造方法A2

一般式[I]で表される化合物は、化合物(3)又は化合物(3')を溶媒中、塩基存在下、室温乃至加熱下、加水分解することにより得ることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液を用いることが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0170] 製造方法A3

化合物(3')は、化合物(3)から以下の方法にて得ることができる。

製造方法A3については、以下製造方法A3－1からA3－5にその一例を示す。

[0171] 製造方法A3－1

$P^{1''}$がヒドロキシ(C_1－C_6アルキル基である化合物(3')は、$P^{1'}$が((C_1－C_6アルコキシ)メチル基である化合物(3)から、下記工程より得ることができる。

工程1

$P^{1'}$が((C_1－C_6アルコキシ)メチル基である化合物(3)を、溶媒中、室温乃至加熱下、酸性条件下、脱保護反応に付してアルデヒド中間体を得ることができる。酸としてはカンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸等が好ましい。溶媒としては、アセトン等のケトン系溶媒が好ましい。

[0172] 工程2

$P^{1''}$がヒドロキシ(C_1－C_6アルキル基である化合物(3')は、上記工程1で得られたア

ルデヒド中間体を溶媒中、室温乃至加熱下、還元反応に付すことにより得ることができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、メタノール等のアルコール溶媒が好ましい。

[0173] 製造方法A3－2

$P^{1''}$がC_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基である化合物(3')は、上記製造方法A3－1工程2で得られた$P^{1''}$がヒドロキシC_1－C_6アルキル基である化合物(3')を、溶媒中、冷却乃至加熱下、塩基存在下、必要に応じて添加剤存在下、アルキル化することにより得ることができる。塩基としては、N,N－ジイソプロピルエチルアミン、2,6－ジ－tert－ブチル－4－メチルピリジン等の有機アミンが好ましい。アルキル化剤としてはトリ(C_1－C_6アルキル)オキソニウムテトラフルオロボレート、臭化あるいはヨウ化C_1－C_6アルキルが好ましい。トリ(C_1－C_6アルキル)オキソニウムテトラフルオロボレートとして、好ましくはトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート又はトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレートである。ヨウ化C_1－C_6アルキルとして、好ましくはヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化n－プロピル又はヨウ化イソプロピルである。アルキル化剤が、臭化あるいはヨウ化C_1－C_6アルキルである場合、添加剤として酸化銀(I)又はトリフルオロメタンスルホン酸銀(I)が好ましい。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

[0174] 製造方法A3－3

$P^{1''}$が、式:—CONH$P^{11}P^{12}$(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)である化合物(3')は、上記製造方法A3－1工程1で得られたアルデヒド中間体から下記工程より得ることができる。

[0175] 工程1

上記製造方法A3－1工程1で得られたアルデヒド中間体を溶媒中、室温乃至加熱下、添加剤共存下、酸化することによりカルボン酸中間体を得ることができる。酸化剤としては亜塩素酸ナトリウムが好ましく、添加剤としてはリン酸二水素ナトリウム及び2－メチル－2－ブテンが好ましい。溶媒としては、tert－ブタノール等のアルコール系溶媒、水等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0176] 工程2

$P^{1''}$が、式:—$CONP^{11}P^{12}$(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1—C_6アルキル基である。)である化合物(3')は、上記工程1で得られたカルボン酸中間体とHN$P^{11}P^{12}$(P^{11}及びP^{12}は、前記記載のとおりである。)を常法により縮合することにより得ることができる。

[0177] 製造方法A3—4

$P^{1''}$が、N—(C_1—C_6アルキル)テトラゾール基である場合、上記製造方法A3—3工程2で得られた$P^{1''}$が、式:—$CONP^{11}P^{12}$(但し、ここではP^{11}は水素原子である。その他の記号は前記記載のとおりである。)である化合物(3')を溶媒中、室温乃至加熱下、アジ化剤、脱水促進剤共存下反応することにより得ることができる。脱水促進剤としてはトリフルオロメタンスルホン酸無水物が好ましい。アジ化剤としては、アジ化ナトリウムが好ましい。溶媒としては、アセトニトリル等の極性溶媒が好ましい。

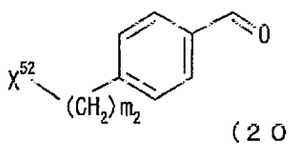
[0178] 製造方法A3—5

$P^{1''}$がC_1—C_6アルコキシ基である化合物(3')は、$P^{1'}$がヒドロキシ基である化合物(3)から、製造方法A3—2と同様にして得ることができる。

[0179] 製造方法A4

化合物(4)は、化合物(1)と下記化合物(20)

[0180] [化32]



(20)

[0181] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

とから、上記製造方法A1工程1又は工程1'と同様にして得ることができる。化合物(20)として、好ましくは、4—ヒドロキシベンズアルデヒドである。

[0182] 製造方法A5

化合物(3)は、化合物(4)から、以下の方法にて得ることができる。

製造方法A5については、以下製造方法A5—1からA5—2にその一例を示す。

[0183] 製造方法A5—1

$P^{1'}$がヒドロキシ基である化合物(3)は、化合物(4)と式:$CH_3CO_2P^{51}$で表される酢

酸エステル（記号は前記記載のとおりである。）を溶媒中、塩基存在下、冷却乃至室温下、アルドール反応に付すことにより得ることができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド等が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0184] 製造方法A5－2

$P^{1'}$が水素原子である化合物(3)は、化合物(4)から下記工程を行なうことにより得ることができる。

工程1

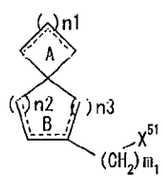
化合物(4)を溶媒中、塩基存在下、室温乃至加熱下、ジ(C_1－C_6)アルキルホスホノ酢酸試薬と反応させることによりα，β－不飽和エステル中間体を得ることができる。塩基としては、水素化ナトリウム等が好ましい。ジ(C_1－C_6)アルキルホスホノ酢酸試薬としては、ジエチルホスホノ酢酸エチルが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

工程2

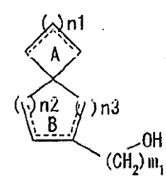
$P^{1'}$が水素原子である化合物(3)は、上記工程1で得られたα，β－不飽和エステル中間体を溶媒中、室温乃至加熱下、還元することにより得ることができる。還元方法としては触媒存在下、接触水素添加が好ましい。触媒としては、パラジウム－炭素が好ましい。溶媒としては酢酸エチル等の極性溶媒が好ましい。また、場合により添加剤としてジフェニルスルフィド等を加えてもよい。

[0185] 製造方法B

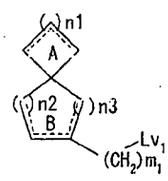
[化33]



(1)



(1a)



(1b)

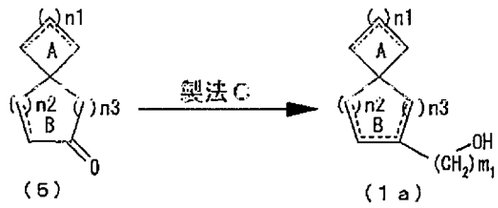
[0186] [式中、Lv_1は、脱離基であり、その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0187] 化合物(1)は、化合物(1a)又は化合物(1b)を意味し、化合物(1b)は化合物(1a)から、これを汎用の方法により脱離基を有する化合物に変換して製造することができ

る。例えば、化合物(1a)を溶媒中、室温乃至加熱下、添加剤存在下、ハロゲン化剤と反応させることにより、化合物(1b)を得ることができる。ハロゲン化剤としてはN-ブロモスクシンイミドが好ましい。添加剤としてはトリフェニルホスフィンが好ましい。溶媒としては、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

[0188] 製造方法C

[化34]

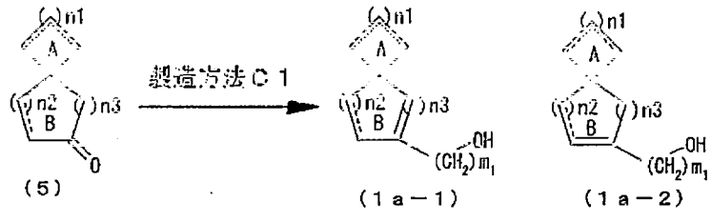


[0189] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0190] 化合物(1a)は、化合物(5)から、下記の製造方法C1;側鎖$(CH_2)_{m1}OH$が結合するピロ環ABにおける環B上のピロジャンクション炭素原子がsp^2炭素原子である化合物(1a-1)、化合物(1a-2)又は化合物(1a-5)の製造方法、又は製造方法C2;同ピロジャンクション炭素原子がsp^3炭素原子である化合物(1a-6)、化合物(1a-7)、化合物(1a-8)又は化合物(1a-9)の製造方法により得ることができる。以下製造方法C1からC2にその一例を挙げる。

[0191] 製造方法C1

[化35]



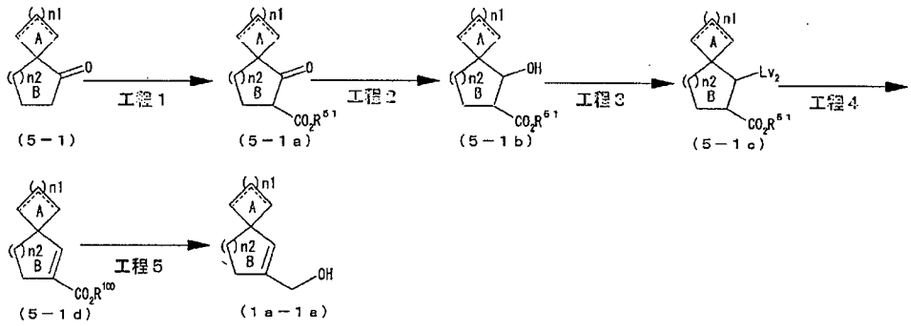
[0192] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

製造方法C1については、以下製造方法C1-1からC1-3にその一例を示す。

[0193] 製造方法C1-1

化合物(1a-1)において、n3が1(化合物(1a-1a))の場合、

[0194] [化36]



[0195] [式中、R^{100}はC_1－C_6アルキル基であり、Lv_2は脱離基であり、その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0196] 工程1

化合物(5－1a)は、化合物(5－1)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、ジ(C_1－C_6アルキル)カーボネートと反応させることにより得ることができる。ジ(C_1－C_6アルキル)カーボネートとして好ましくはジメチルカーボネートである。塩基としては水素化ナトリウム又はカリウムtert－ブトキシド等が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0197] 工程2

化合物(5－1b)は、化合物(5－1a)を溶媒中、室温乃至加熱下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させること、又は酸化白金等の触媒とともに水素雰囲気下接触還元することにより得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0198] 工程3

化合物(5－1c)は、化合物(5－1b)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基性条件下、メタンスルホニルクロリド等と反応させることにより得ることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が好ましい。溶媒としてはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。また、場合により添加剤として4－ジメチルアミノピリジン等を加えてもよい。

[0199] 工程4

化合物(5－1d)は、化合物(5－1c)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基性条件下で反応させることにより得ることができる。塩基としては1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]

ウンデカ－７－エン等の有機塩基が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

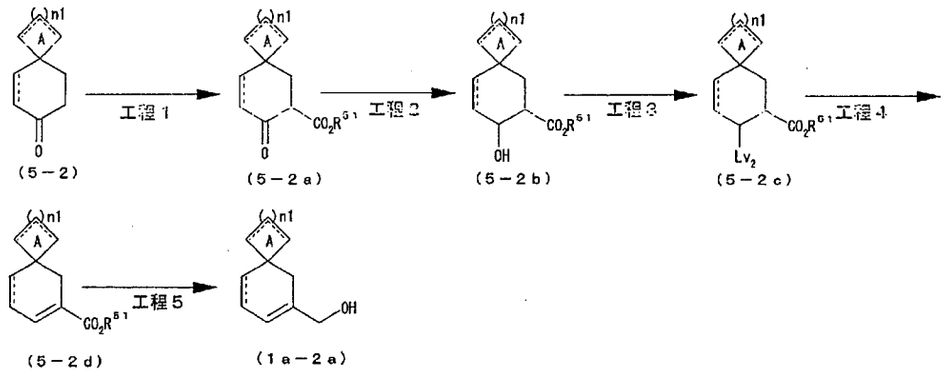
[0200] 工程5

化合物(1a－1a)は、化合物(5－1d)を溶媒中、冷却乃至室温下、還元することにより得ることができる。還元剤としては、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムが好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0201] 製造方法C1－2

化合物(1a－2)において、n2が2であり、かつn3が1(化合物(1a－2a))の場合、

[0202] [化37]



[0203] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0204] 工程1

化合物(5－2a)は、化合物(5－2)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、ジ(C_1－C_6アルキル)カーボネートと反応させることにより得ることができる。ジ(C_1－C_6アルキル)カーボネートとして好ましくはジメチルカーボネートである。塩基としては水素化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0205] 工程2

化合物(5－2b)は、化合物(5－2a)を溶媒中、室温乃至加熱下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0206] 工程3

化合物(5－2c)は、化合物(5－2b)を溶媒中、室温下、塩基性条件下、メタンスルホニルクロリド等と反応させることにより得ることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が好ましい。溶媒としてはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。また、場合により添加剤として4－ジメチルアミノピリジン等を加えてもよい。

[0207] 工程4

化合物(5－2d)は、化合物(5－2c)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基性条件下で反応させることにより得ることができる。塩基としては1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカー7－エン等の有機塩基が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

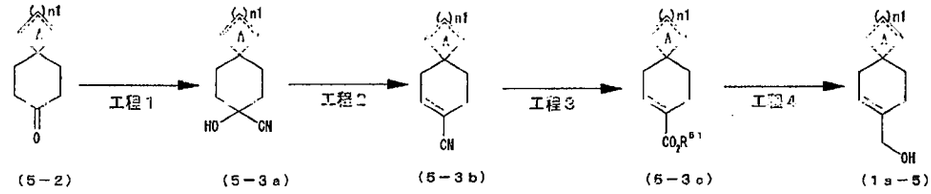
[0208] 工程5

化合物(1a－2a)は、化合物(5－2d)を溶媒中、冷却乃至室温下、還元することにより得ることができる。還元剤としては、水素化ビス(2－メチルプロピル)アルミニウムが好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0209] 製造方法C1－3

化合物(1a－2)において、n2が1であり、かつn3が2(化合物(1a－5))の場合、

[0210] [化38]



[0211] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0212] 工程1

化合物(5－3a)は、化合物(5－2)を溶媒中、室温乃至加熱下、添加剤存在下、シアン化剤と反応させることにより得ることができる。シアン化剤としては、トリメチルシリルシアニドが好ましい。添加剤としてはテトラ－n－ブチルアンモニウムフルオリドが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0213] 工程2

化合物(5－3b)は、化合物(5－3a)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、クロロ化剤と反応させることにより得ることができる。塩基としてはピリジンが好ましい。クロロ化剤としては塩化チオニルが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0214] 工程3

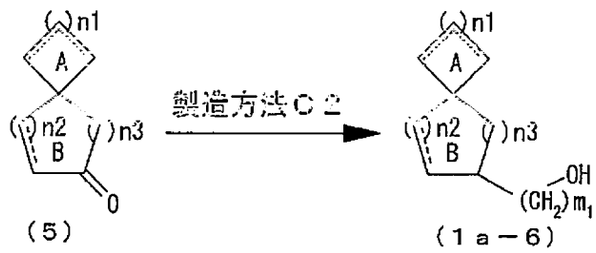
化合物(5－3c)は、化合物(5－3b)を溶媒中、室温乃至加熱下、酸性条件下、反応させることにより得ることができる。酸としては、濃硫酸が好ましい。溶媒としては、エタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0215] 工程4

化合物(1a－5)は、化合物(5－3c)を製造方法C1－1工程5と同様の反応に付すことにより得ることができる。

[0216] 製造方法C2

[化39]



[0217] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

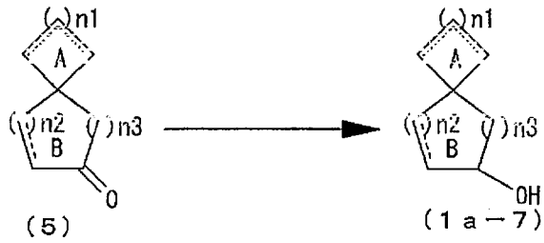
製造方法C2については、以下製造方法C2－1からC2－3にその一例を示す。

[0218] 側鎖$(CH_2)_{m1}OH$が結合するスピロ環ABにおける環B上のスピロジャンクション炭素原子がsp^3炭素原子である化合物(1a－6)は、上記製造方法C1、C1－1、C1－2、又はC1－3で得られる化合物(それぞれ化合物(1a－1a)、化合物(1a－2a)、又は、化合物(1a－5))を、接触水素添加反応による還元を行うことにより得ることができるほか、以下の製造方法で得ることができる。

[0219] 製造方法C2－1

化合物(1a－6)において、m_1が0(化合物(1a－7))の場合、

[0220] [化40]



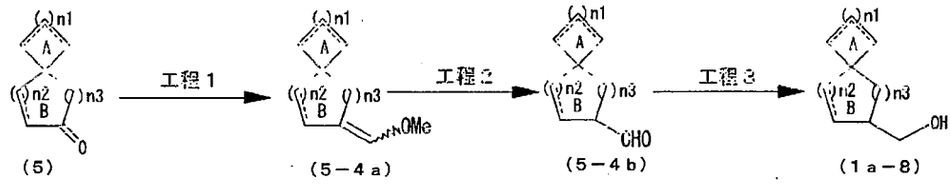
[0221] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0222] 化合物(1a−7)は、化合物(5)を溶媒中、室温乃至加熱下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより得ることができる。溶媒としては、メタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0223] 製造方法C2−2

化合物(1a−6)において、m_1が1(化合物(1a−8))の場合、

[0224] [化41]



[0225] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0226] 化合物(1a−8)は、以下の工程を経て得ることができる。

工程1

化合物(5−4a)は、化合物(5)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、ジアゾホスホネート化合物と反応させることにより得ることができる。ジアゾホスホネート化合物としては、ジメチル(1−ジアゾ−2−オキソ−プロピル)ホスホネートが好ましい。塩基としては、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩が好ましい。溶媒としてはメタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0227] 工程2

化合物(5−4b)は、上記化合物(5−4a)を溶媒中、室温下、酸性条件下で反応させることにより得ることができる。酸としては、希塩酸水溶液が好ましい。溶媒としてはアセトニトリル等の極性溶媒が好ましい。

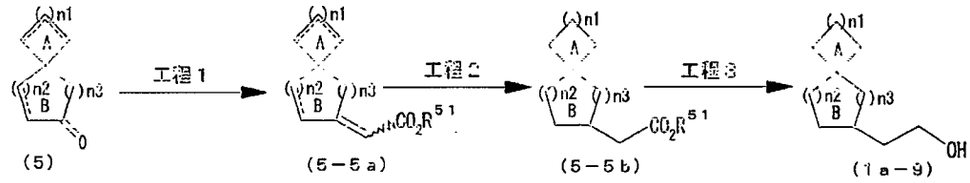
[0228] 工程3

化合物(1a－3)は、上記化合物(5－4b)を溶媒中、室温乃至加熱下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより得ることができる。溶媒としてはメタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0229] 製造方法C2－3

化合物(1a－6)において、m_1が2(化合物(1a－9))の場合、

[0230] [化42]



[0231] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0232] 化合物(1a－9)は、以下の工程を経て得ることができる。

工程1

化合物(5－5a)は、化合物(5)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、ホーナー・エモンズ反応をすることにより得ることができる。塩基としてはナトリウムtertーブトキシドが好ましい。溶媒としてはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0233] 工程2

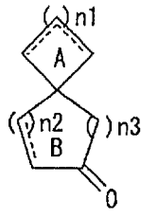
化合物(5－5b)は、上記化合物(5－5a)を溶媒中、室温下、還元することにより得ることができる。還元方法としては触媒存在下、接触水素添加が好ましい。触媒としては、パラジウム－炭素が好ましい。溶媒としてはエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0234] 工程3

化合物(1a－9)は、上記化合物(5－5b)を溶媒中、冷却乃至室温下、還元反応に付すことにより得ることができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム等が好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0235] 製造方法D

[化43]



(5)

[0236] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

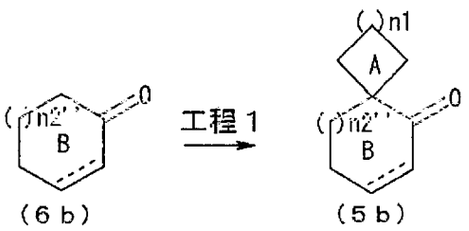
[0237] 化合物(5)は、下記の製造方法D1;スピロ環ABにおける環Bを有する化合物からスピロ環ABにおける環Aを構築する方法、又は下記の製造方法D2;スピロ環ABにおける環Aを有する化合物からスピロ環ABにおける環Bを構築する方法により得ることができる。以下製造方法D1からD2にその一例を挙げる。

[0238] 製造方法D1

製造方法D1については、以下製造方法D1－1からD1－2にその一例を示す。

[0239] 製造方法D1－1

[化44]



(6b) (5b)

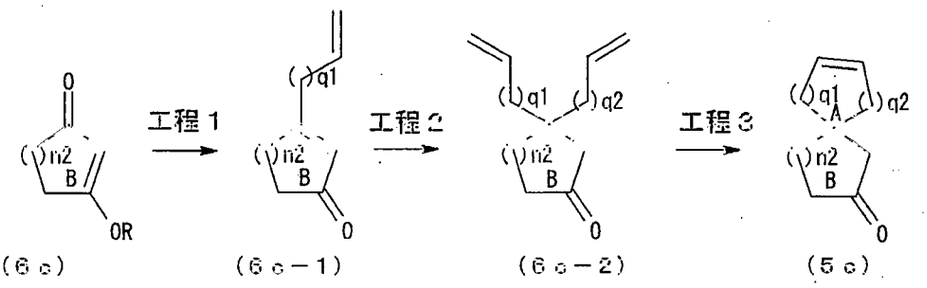
[0240] [式中のn2''は、0、1又は2であり、その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0241] 工程1

化合物(5b)は、化合物(6b)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、$L_1-C_2-C_6$アルキレン$-L_2$(L_1及びL_2は、それぞれ同一又は異なる脱離基である)と反応させることにより得ることができる。塩基としてはカリウムtert－ブトキシドが好ましい。$L_1-C_2-C_6$アルキレン$-L_2$としては$L-C_2-C_6$アルキレン$-L$(Lは、塩素又は臭素等のハロゲン原子である。)が好ましい。溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。また、場合により超音波を使用して反応させることができる。

[0242] 製造方法D1－2

[化45]



[0243] [式中、RはC_1－C_6アルキル基であり、q1は1又は2であり、q2は1又は2である。その他の記号は前記記載の通りである。]

[0244] 工程1

化合物(6c－1)は、化合物(6c)を溶媒中、冷却乃至室温下、グリニヤール反応を行うことにより得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0245] 工程2

化合物(6c－2)は、化合物(6c－1)を溶媒中、室温乃至加熱下、添加剤存在下、グリニヤール反応を行うことにより得ることができる。添加剤としては、ヨウ化銅(I)等のハロゲン化銅及び臭化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属塩が好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0246] 工程3

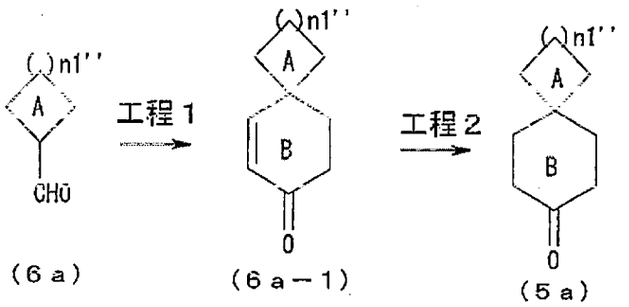
化合物(5c)は、化合物(6c－2)を溶媒中、室温乃至加熱下、触媒存在下、反応させることにより得ることができる。触媒としては、ベンジリデン[1, 3－ビス(2, 4, 6－トリメチルフェニル)－2－イミダゾリジニリデン]ジクロロ(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム等のGrubbs触媒が好ましい。溶媒としてはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0247] 製造方法D2

製造方法D2については、以下製造方法D2－1からD2－3にその一例を示す。

[0248] 製造方法D2－1

[化46]



(6a) (6a－1) (5a)

[0249] [式中n1''は、2、3、4又は5であり、その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0250] 工程1

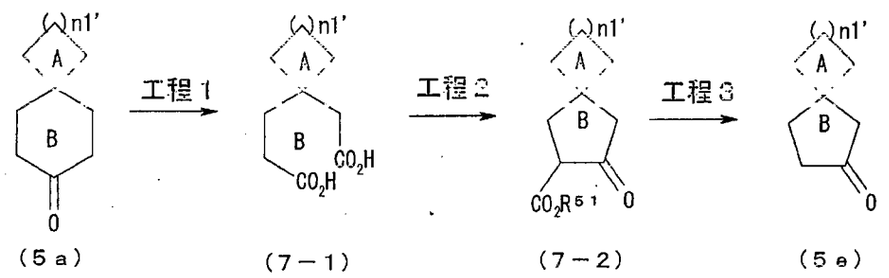
化合物(6a－1)は、化合物(6a)を溶媒中、室温乃至加熱下、酸触媒存在下、メチルビニルケトンと反応させることにより得ることができる。酸触媒としては、濃硫酸が好ましい。溶媒としてはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0251] 工程2

化合物(5a)は、化合物(6a－1)を溶媒中、室温下、還元することにより得ることができる。還元方法としては触媒存在下、接触水素添加が好ましい。触媒としては、パラジウム－炭素が好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0252] 製造方法D2－2

[化47]



(5a) (7－1) (7－2) (5a)

[0253] [式中、n1'は2、3又は4であり、その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0254] 工程1

化合物(7－1)は、製造方法D2－1で得られた化合物(5a)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基性条件下、酸化することにより得ることができる。塩基としては水酸化ナトリウムが好ましく、酸化剤としては過マンガン酸カリウムが好ましい。溶媒としては、水等

の極性溶媒が好ましい。

[0255] 工程2

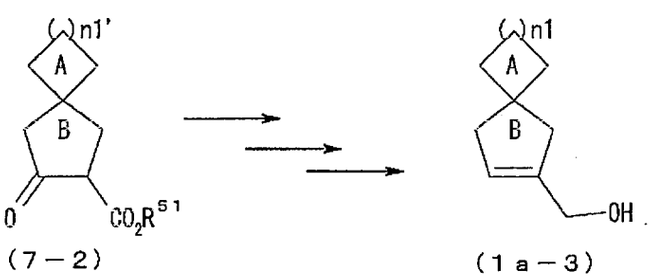
化合物(7－2)は、化合物(7－1)を溶媒中、室温乃至加熱下、塩基性条件下、アルキル化剤存在下反応させることにより得ることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属塩が好ましい。アルキル化剤としては、ベンジルブロミドが好ましい。溶媒としては、アセトニトリル、N,N－ジメチルホルムアミド等の極性溶媒が好ましい。

[0256] 工程3

化合物(5e)は、汎用の方法に従い、化合物(7－2)を溶媒中、脱炭酸することにより得ることができる。例えば、化合物(7－2)を加水分解した後加熱することで化合物(5e)を得ることができる。

[0257] 一方、ここで得られた化合物(7－2)を、製造方法C1－1工程2から5と同様に反応させることによりn1が2、3又は4である化合物(1a－3)を得ることができる。

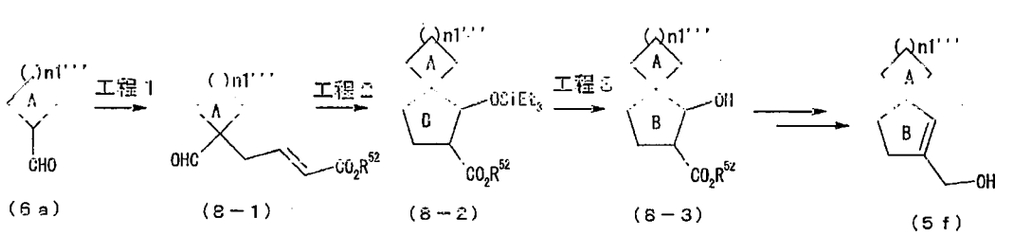
[0258] [化48]



[0259] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0260] 製造方法D2－3

[化49]



[0261] [式中、n1'''は2又は3であり、R^{52}はC_1－C_6アルキル基である。その他の記号は前

記記載のとおりである。]

[0262] 工程1

化合物(3－1)は、化合物(6a)を溶媒中、室温乃至加熱下、酸触媒存在下、2－ヒドロキシ－3－ブテン酸メチルエステルと反応させることにより得ることができる。酸触媒としてはp－トルエンスルホン酸等が好ましい。溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0263] 工程2

化合物(3－2)は、化合物(3－1)を溶媒中、室温乃至加熱下、触媒存在下、トリエチルシランと反応させることにより得ることができる。触媒としてはトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド等が好ましい。溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0264] 工程3

化合物(3－3)は、化合物(3－2)を常法により脱保護することにより得ることができる。

ここで得られた化合物(3－3)を、製造方法C1－1工程3から工程5と同様に反応させることにより、化合物(5f)を得ることができる。

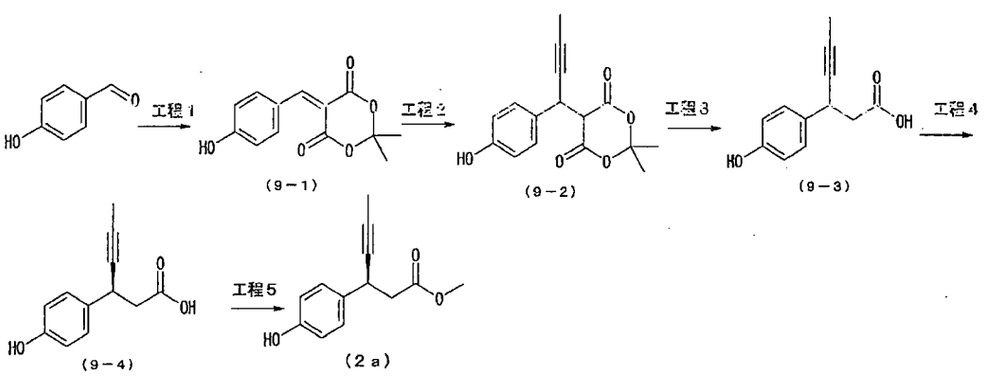
[0265] 製造方法E

製造方法Aにおける化合物(2)は、以下に挙げる化合物(2a)、(2b)、(2c)又は(2d)として得ることができる。

製造方法Eについては、以下製造方法E1からE3にその一例を示す。

[0266] 製造方法E1

[化50]



[0267] 工程1

化合物(9－1)は、4－ヒドロキシベンズアルデヒドを、溶媒中、室温乃至加熱下、メルドラム酸と反応させることにより得ることができる。溶媒としては水等の極性溶媒が好ましい。

[0268] 工程2

化合物(9－2)は、化合物(9－1)を、溶媒中、冷却乃至室温下、1－プロピニルマグネシウムブロミドと反応させることにより得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0269] 工程3

化合物(9－3)は、化合物(9－2)を溶媒中加熱することにより得ることができる。溶媒としては3－ペンタノン等のケトン系溶媒、水等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0270] 工程4

光学活性な化合物(9－4)は、化合物(9－3)と光学活性塩基性化合物とを溶媒中、再結晶した後、常法により脱塩することにより得ることができる。溶媒としては2－プロパノール等のアルコール系溶媒が好ましい。光学活性塩基性化合物として好ましくは、(1S, 2P)－1－アミノ－2－インダノール又は(S)－α－メチルベンジルアミンである。

[0271] 工程5

化合物(2a)は、化合物(9－4)を溶媒中、冷却乃至室温下、アルキル化剤と反応させることにより得ることができる。アルキル化剤としては、トリメチルシリルジアゾメタン等が好ましい。溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

ラセミ体である化合物(2a)を得る場合には、化合物(9－3)より、本工程を行えばよい。

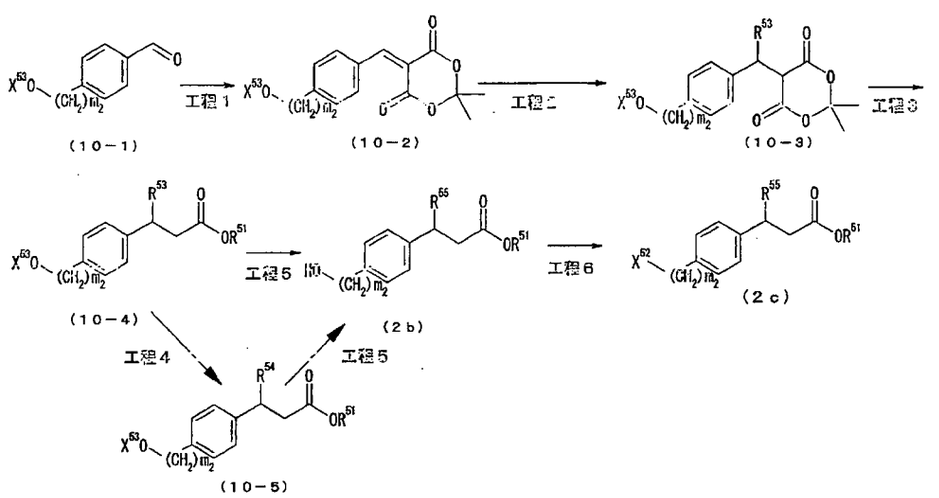
[0272] 製造方法E2

製造方法E1以外に、以下の方法により化合物(2b)又は(2c)を得ることができる。

製造方法E2については、以下製造方法E2－1にその一例を示す。

[0273] 製造方法E2－1

[化51]



[0274] [式中、X^{53}は、ヒドロキシ基保護基であり、R^{53}は、C_2－C_6アルキニル基、フェニル基、又は、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基(例えば、2－オキサゾリル基)である。R^{54}は、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、又はジ(C_1－C_6アルコキシ)メチル基である。R^{55}は、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、フェニル基、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基(例えば、2－オキサゾリル基)、又はジ(C_1－C_6アルコキシ)メチル基である。その他の記号は前記記載のとおりである。]

[0275] 工程1

化合物(10－2)は、化合物(10－1)を、溶媒中、室温乃至加熱下、酸触媒及び添加剤共存下、メルドラム酸と反応させることにより得ることができる。酸としては酢酸が好ましい。添加剤としてはピロリジンが好ましい。溶媒としてはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0276] 工程2

化合物(10－3)は、化合物(10－2)を溶媒中、冷却乃至室温下、求核剤と反応させることにより得ることができる。求核剤としては、C_2－C_6アルキニルマグネシウムブロ

ミド、フェニルマグネシウムブロミド等が好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0277] 工程3

化合物(10－4)は、化合物(10－3)を溶媒中加熱することにより得ることができる。溶媒としてはエタノール等のアルコール系溶媒、ピリジン等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0278] 工程5

化合物(2b)は、化合物(10－4)又は化合物(10－5)のヒドロキシ基保護基であるX^{53}を常法により脱保護することにより得ることができる。例えば、該保護基が2－テトラヒドロピラニル基である場合、化合物(10－4)又は化合物(10－5)を溶媒中、室温乃至加熱下、酸触媒存在下、反応させることで得ることができる。酸としては、カンファースルホン酸が好ましい。溶媒としてはエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0279] 工程6

化合物(2c)は、化合物(2b)を溶媒中、室温乃至加熱下、添加剤存在下、ハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としてはN－ブロモスクシンイミドが好ましい。添加剤としてはトリフェニルホスフィンが好ましい。溶媒としては、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

[0280] 工程4

化合物(10－5)は、化合物(10－4)より以下の方法で得ることができる。

工程4－1

R^{54}がC_1－C_6アルキル基である化合物(10－5)は、R^{53}がC_2－C_6アルキニル基である化合物(10－4)を溶媒中、室温下、還元して得ることができる。還元方法としては、接触水素添加法が好ましく、触媒としてはパラジウム－炭素触媒が好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0281] 工程4－2

R^{54}がC_2－C_6アルケニル基である化合物(10－5)は、R^{53}がC_2－C_6アルキニル基

である化合物(10－4)を溶媒中、室温下、還元して得ることができる。還元方法としては、接触水素添加法が好ましく、触媒としてはパラジウム－硫酸バリウム触媒が好ましい。溶媒としてはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒が好ましい。

[0282] 工程4－3

R^{54}がC_1－C_6アルコキシメチル基である化合物(10－5)は、R^{54}がC_2－C_6アルケニル基である化合物(10－5)から以下の工程を経て得ることができる。

[0283] 工程4－3－1

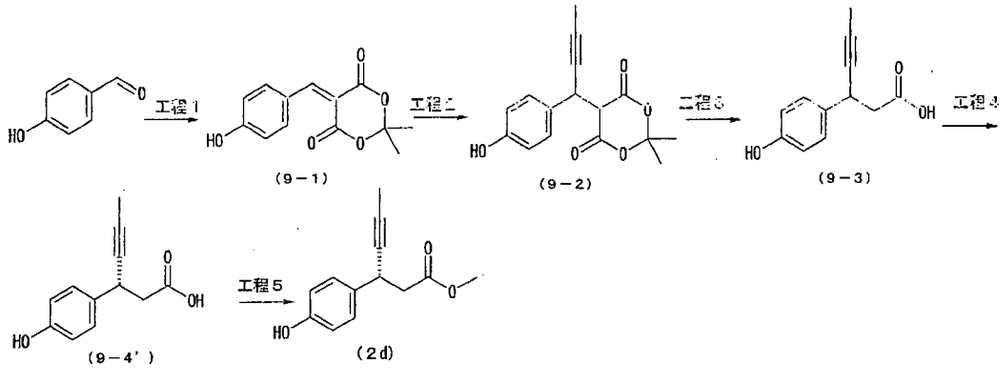
R^{54}がアルデヒド基である化合物(10－5)は、R^{54}がC_2－C_6アルケニル基である化合物(10－5)を溶媒中、室温下、塩基存在下、2段階酸化することにより得ることができる。塩基としては2，6－ルチジンが好ましい。1段階目の酸化剤としては、四酸化オスミウムが好ましく、2段階目の酸化剤としては過ヨウ素酸ナトリウムが好ましい。溶媒としては、1，4－ジオキサン等のエーテル系溶媒、水等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0284] 工程4－3－2

R^{54}がC_1－C_6アルコキシメチル基である化合物(10－5)は、上記工程4－3－1で得られたR^{54}がアルデヒド基である化合物(10－5)を溶媒中、室温乃至加熱下、酸触媒存在下反応させることにより得ることができる。酸としてはカンファースルホン酸が好ましい。溶媒としては、メタノール等のアルコール性溶媒が好ましい。

[0285] 製造方法E3

[化52]

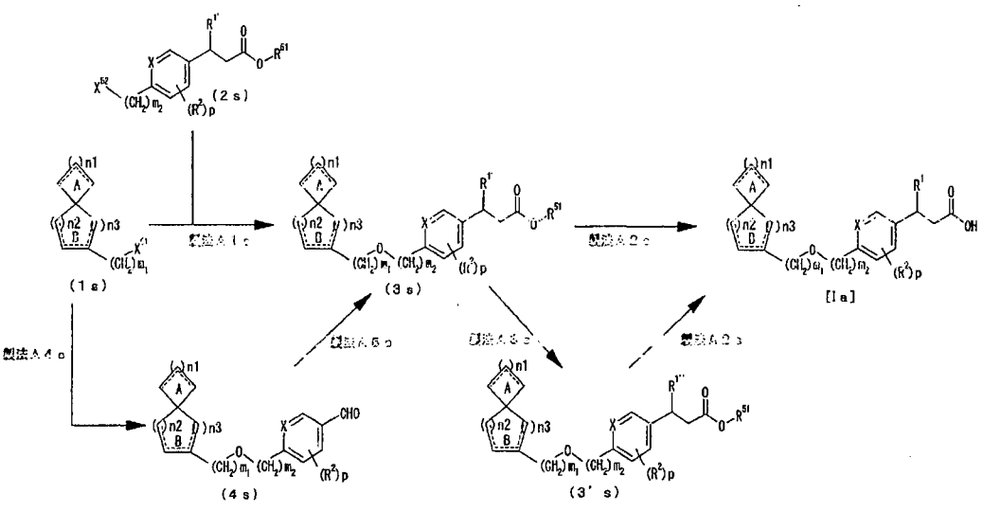


[0286] 化合物(9－4')又は化合物(2d)は、製造方法E1－1と同様に反応を行い、工程4において光学活性塩基性化合物として(1P, 2S)－1－アミノ－2－インダノール又は(R)－α－メチルベンジルアミンを用いて反応を行うことにより得ることができる。

[0287] 一般式[Ia]で表される化合物の製造方法As(製造方法A1s、製造方法A2s、製造方法A3s、製造方法A4s、及び製造方法A5s)は、それぞれ上記一般式[I]で表わされる化合物の製造方法A(製造方法A1、製造方法A2、製造方法A3、製造方法A4、及び製造方法A5)と同様に行うことができる。

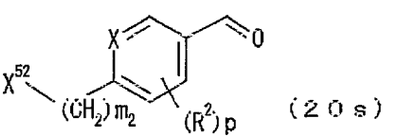
[0288] 製造方法As

[化53]



[0289] {式中の記号は前記記載のとおりである。ただし、製造方法A4sにおいては、下記化合物(20s)

[0290] [化54]



(20s)

[0291] [式中の記号は前記記載のとおりである。]を用いることができる。}

一般式[Ia]において、Xが窒素原子でありm_2が0の場合、上記製造方法A1よりも、下記製造方法A1sが好ましい。

[0292] 製造方法A1s

工程1

一般式[Ia]において、Xが窒素原子である化合物(3s)は、Y^{51}がヒドロキシ基である化合物(1s)とm_2が0であり、Y^{52}が臭素原子又はヨウ素原子である化合物(2s)とを、溶媒中、室温乃至加熱下、塩基存在下、添加剤存在下反応させることにより得ることができる。塩基としては炭酸セシウムが好ましい。添加剤としては、酢酸パラジウム(II)及び2-(3'-tert-ブチル-2'-ホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等が好ましい。溶媒としては例えばトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

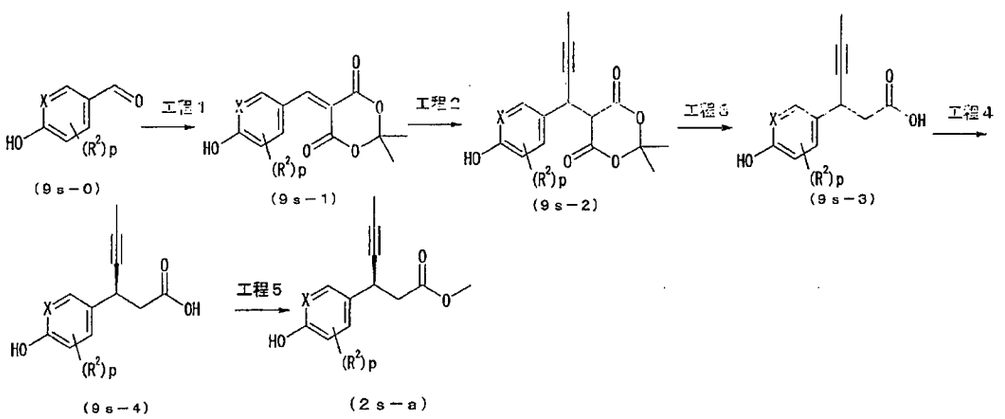
[0293] 製造方法Es

製造方法Asにおける化合物(2s)は、以下に挙げる化合物(2s-a)、化合物(2s-b)、化合物(2s-c)又は化合物(2s-d)として得ることができる。これらの化合物は上記製造方法E(製造方法E1、E2又はE3)と同様の方法で得ることができる。

製造方法Esについては、以下製造方法Es1からEs3にその一例を示す。

[0294] 製造方法Es1

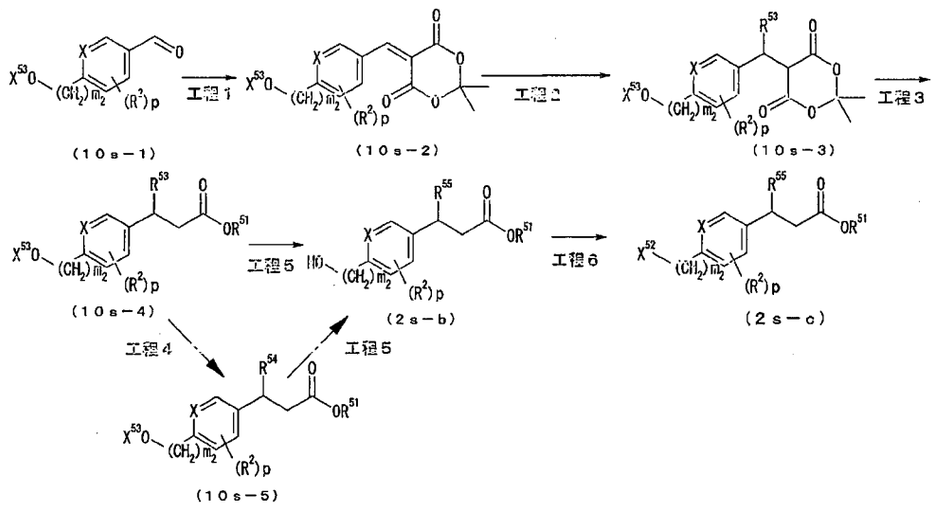
[化55]



[0295] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0296] 製造方法Es2

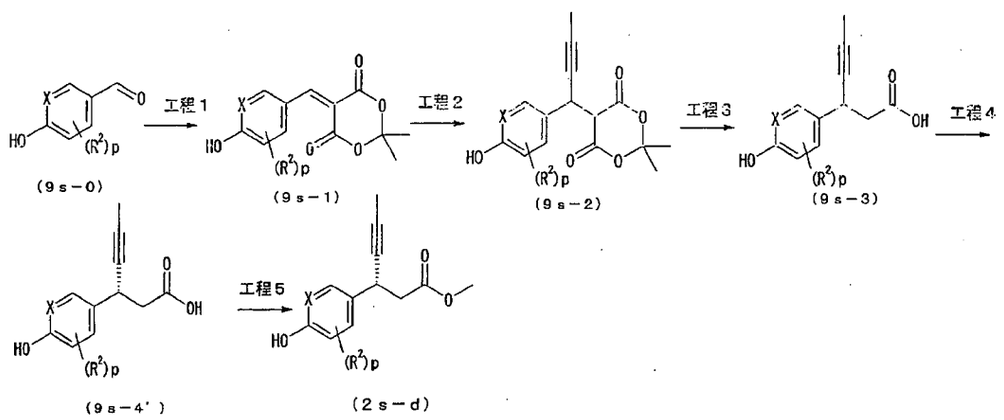
[化56]



[0297] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

[0298] 製造方法Es3

[化57]



[0299] [式中の記号は前記記載のとおりである。]

実施例

[0300] 次に、本発明化合物の製造を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

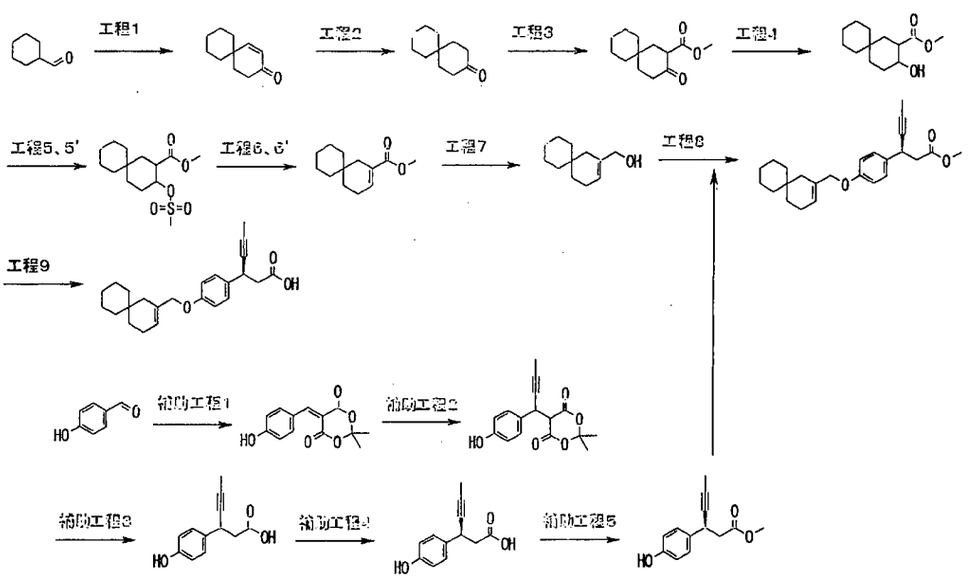
なお、実施例中の室温は1～40℃を意味する。特に断りのない限り、実施例中、「%」は「質量%」を意味する。

[0301] 実施例1

(S)－3－[4－(アピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－

ヘキサ－4－イン酸の製造

[化58]



[0302] 工程1

シクロヘキサンカルボアルデヒド(10.7mL)のトルエン(100mL)溶液に、メチルビニルケトン(15mL)及び濃硫酸(0.1mL)を順次加え、反応液を室温にて1時間、加熱還流下4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分液した。次いで、水層をトルエンで抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:20～1:12)で精製し、スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－3－オン(8.9g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.63－1.45(10H, m), 1.92(2H, t, J=6.5Hz), 2.44(2H, t, J=6.5Hz), 5.89(1H, d, J=10.2Hz), 6.85(1H, d, J=10.2Hz).

[0303] 工程2

工程1で得られた、スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－3－オン(8.9g)のテトラヒドロフラン(360mL)溶液に5%パラジウム炭素(0.89g)を加え、反応液を常圧水素雰囲気下室温にて2時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮して、スピロ[5.5]ウンデカン－3－オン(9.3g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$)δ:1.54−1.43(10H, m), 1.71(4H, t, J=7.2Hz), 2.33(4H, t, J=7.2Hz).

[0304] 工程3

炭酸ジメチル(17.9g)のテトラヒドロフラン(130mL)溶液に60%水素化ナトリウム(9.9g)及びカリウムtert−ブトキシド(0.14g)を加えた。この混合液に、工程2と同様にして得られたスピロ[5.5]ウンデカン−3−オン(20.6g)のテトラヒドロフラン(120mL)溶液を85℃にて2時間かけて加え、反応液を85℃にて1.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に15%酢酸水溶液(94.2mL)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮して、3−オキソースピロ[5.5]ウンデカン−2−カルボン酸メチルエステル(29.6g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$)δ:1.26−1.53(14H, brm), 2.07(2H, s), 2.26(2H, t, J=6.7Hz), 3.76(3H, s), 12.13(1H, s).

[0305] 工程4

工程3で得られた、3−オキソースピロ[5.5]ウンデカン−2−カルボン酸メチルエステル(29.6g)のメタノール(200mL)−テトラヒドロフラン(50mL)混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(4.67g)を氷冷下3回に分けて加え、反応液を氷冷下にて1時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加え下溶物を濾去後、濾液中のメタノールを減圧留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:10〜1:3)で精製し、トランス−3−ヒドロキシースピロ[5.5]ウンデカン−2−カルボン酸メチルエステル(4.15g)及びシス−3−ヒドロキシースピロ[5.5]ウンデカン−2−カルボン酸メチルエステル(4.9g)を得た。

^{1}H−NMR(トランス体、CDCl$_3$)δ:1.05−1.25(3H, m), 1.37−1.52(10H, m), 1.68−1.76(1H, m), 1.77−1.85(1H, m), 1.90−1.97(1H, m), 2.44−2.51(1H, m), 2.74(1H, brs), 3.72(3H, s), 3.74−3.80(1H, m).

^{1}H−NMR(シス体、CDCl$_3$)δ:1.23−1.31(3H, m), 1.67−1.36(11H, m), 1.69−1.77(2H, m), 2.58(1H, td, J=8.6, 2.3Hz), 3.08(1H, brs),

3. 71(3H, s), 4. 16－4. 20(1H, m).

[0306] 工程5

工程4と同様にして得られた、トランス－3－ヒドロキシ－スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(2. 0g)のクロロホルム(40mL)溶液に、トリエチルアミン(1. 7mL)及びメタンスルホニルクロリド(0. 75mL)を氷冷下で順次加え、反応液を室温にて1. 5時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮して、トランス－3－メタンスルホニルオキシ－スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(3. 0g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 14－1. 31(5H, m), 1. 40－1. 46(8H, brm), 1. 72－1. 81(2H, m), 1. 95(1H, d, J＝13. 2Hz), 2. 17－2. 23(1H, m), 2. 77(1H, ddd, J＝5. 0, 13. 2, 11. 4Hz), 3. 00(3H, s), 3. 72(3H, s).

[0307] 工程5'

工程4と同様にして得られた、シス－3－ヒドロキシ－スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(1. 2g)のクロロホルム(25mL)溶液に、ピリジン(0. 6mL)、4－ジメチルアミノピリジン(32mg)及びメタンスルホニルクロリド(1. 35mL)を氷冷下で順次加え、反応液を室温にて1. 5時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで2回抽出した。有機層を乾燥及び濃縮して、シス－3－メタンスルホニルオキシ－スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(1. 7g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 27－1. 60(10H, brm), 1. 65(2H, d, J＝8. 5Hz), 1. 70－1. 76(1H, m), 1. 84(1H, dt, J＝15. 1, 2. 2Hz), 2. 13(1H, dd, J＝15. 1, 3. 2Hz), 2. 58(1H, td, J＝8. 5, 2. 2Hz), 2. 69(1H, dt, J＝13. 1, 3. 2Hz), 3. 00(3H, s), 3. 07－3. 09(1H, m), 3. 72(3H, s).

[0308] 工程6

工程5で得られた、トランス－3－メタンスルホニルオキシ－スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(3. 0g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ－7－エン(2. 65mL)を加え、反応液を70℃に

て6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に2規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮して、スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－カルボン酸メチルエステル(1.9g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1.23－1.37(4H, m), 1.41－1.50(8H, m), 2.10－2.13(2H, m), 2.16－2.22(2H, m), 3.74(3H, s), 6.94－6.96(1H, m).

[0309] 工程6´

工程5´で得られた、シス－3－メタンスルホニルオキシ－スピロ[5.5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(1.7g)を工程6と同様の条件で反応させて、スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－カルボン酸メチルエステル(0.42g)を得た。

[0310] 工程7

工程6又は工程6´と同様にして得られた、スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－カルボン酸メチルエステル(1.9g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、1M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(21mL)をアルゴン雰囲気下－70℃にて滴下し、反応液を－70℃にて1時間撹拌した。次いで、反応液に2規定塩酸水溶液を加えて室温に昇温し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝1:4)で精製し、スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イル－メタノール(1.59g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1.22－1.35(4H, m), 1.40－1.49(8H, m), 1.85－1.88(2H, m), 2.01－2.07(2H, m), 3.98(2H, d, J=4.9Hz), 5.61－5.65(1H, m).

[0311] 工程8

工程7と同様にして得られた、スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イル－メタノール(0.45g)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、後述する補助工程5で得られた(S)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(0.73g)、トリフェニルホスフィン(0.92g)及び1,1'－アゾビス(N,N－ジメチルホルムアミド)(0.6g)を順次加え、反応液を室温にて4時間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:4)で精製し、(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(0.32g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)δ:1.24－1.34(5H, m), 1.40－1.46(7H, m), 1.33(3H, d, J=2.3Hz), 1.90(2H, s), 2.04(2H, s), 2.64(1H, dd, J=15.1, 7.1Hz), 2.75(1H, dd, J=15.1, 3.3Hz), 3.66(3H, s), 4.02－4.09(1H, m), 4.34(2H, s), 5.73(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.26(2H, d, J=8.7Hz).

[0312] 工程9

工程8で得られた、(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(0.32g)のテトラヒドロフラン(4mL)－メタノール(4mL)混合溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、反応液を室温にて14時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:1)で精製し、目的の(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(0.77g)を得た。

[0313] 補助工程1

75℃に加熱した4－ヒドロキシベンズアルデヒド(35g)の水(300mL)懸濁液に、メルドラム酸(43.4g)の水(300mL)懸濁液を加え、反応液を75℃にて3.5時間、室温にて14時間、氷冷下にて2時間撹拌した。生成した結晶を濾取、氷冷水で洗浄後減圧乾燥して、5－(4－ヒドロキシベンジリデン)－2,2－ジメチル－[1,3]ジオキサン－4,6－ジオン(47.3g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6)δ:1.71(6H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(1H, s), 10.93(1H, s).

[0314] 補助工程2

0.5M 1－プロピニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液(300mL)に、補助工程1で得られた5－(4－ヒドロキシベンジリデン)－2,2－ジメチル－[1,3]ジオ

キサン－4, 6－ジオン(47. 3g)のテトラヒドロフラン(650mL)溶液をアルゴン雰囲気下11℃にて40分間かけて滴下し、反応液を室温にて1時間撹拌した。次いで、反応液に塩化アンモニウム水溶液(34g, 1L)及びヘキサン(1L)を順次加え有機層を除去した。水層に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えpH＝1とした後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を乾燥、濃縮して、5－[1－(4－ヒドロキシフェニル)－ブター2－イニル]－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキサン－4, 6－ジオン(54. 3g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ :1. 60(3H, s), 1. 77(3H, s), 1. 81(3H, d, J＝2. 6Hz), 4. 60(1H, t, J＝2. 4Hz), 4. 83(1H, d, J＝2. 8Hz), 6. 67(2H, d, J＝8. 6Hz), 7. 30(2H, d, J＝8. 6Hz), 9. 30(1H, s).

[0315] 補助工程3

補助工程2で得られた、5－[1－(4－ヒドロキシフェニル)－ブター2－イニル]－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキサン－4, 6－ジオン(54. 3g)の2－ペンタノン(200mL)懸濁液に水(100mL)を加え、反応液を100℃にて2日間撹拌した。室温に冷却後、反応液の水層を塩化ナトリウムで飽和させ2－ペンタノンで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮し、残渣を酢酸エチル－ヘキサン混合溶媒より再結晶して、3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサー4－イン酸(34. 2g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ :1. 76(3H, brs), 2. 55(2H, d, J＝7. 7Hz), 3. 87(1H, t, J＝7. 7Hz), 6. 68(2H, dd, J＝8. 6, 1. 4Hz), 7. 13(2H, dd, J＝8. 6, 1. 2Hz), 9. 28(1H, s), 12. 20(1H, s).

[0316] 補助工程4

補助工程3と同様にして得られた、3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサー4－イン酸(34. 2g)の2－プロパノール(560mL)溶液に、(1S, 2R)－1－アミノ－2－インダノール(26. 1g)の2－プロパノール(560mL)溶液を70℃にて加えた。この溶液を室温にて20時間撹拌後、生成した結晶を濾取し2－プロパノール(1. 1L)に加熱溶解させた。この溶液を室温にて15時間撹拌した後、生成した結晶を濾取し2－プロパノール(300mL)に加熱溶解させた。この溶液を室温にて13時間撹拌した後、生成した結晶を濾取し酢酸エチル(150mL)－水(60mL)に懸濁させた。懸濁液に

飽和硫酸水素カリウム水溶液を激しく撹拌しながら溶液になるまで加えた後、反応液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮して、(S)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(10.9g、99.4%ee)を得た。光学純度はキラルHPLCにて決定した(カラム:DaicelChiralpakAD－P.H、移動相:0.01%トリフルオロ酢酸含有15v/v%アセトニトリル水溶液)。

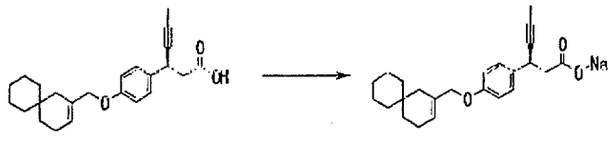
[0317] 補助工程5

補助工程4で得られた、(S)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(10.9g)のトルエン(100mL)－メタノール(33mL)混合溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(2M、32mL)を氷冷下10分間で滴下し、室温にて1時間撹拌した。次いで、反応液に酢酸(0.93mL)を加え濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:3~1:2)で精製し、(S)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(10.6g)を得た。^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.84(3H, d, J=2.6Hz), 2.66(1H, dd, J=15.2, 7.1Hz), 2.77(1H, dd, J=15.3, 8.3Hz), 3.67(3H, s), 4.03－4.09(1H, m), 4.30(1H, s), 6.78(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz).

[0318] 実施例2

(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

[化59]



[0319] 実施例1で得られた化合物(0.77g)のエタノール(7mL)溶液に、4規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣にエタノールを加えて2回共沸濃縮した(以下、エタノールで共沸と略記する)。残渣を減圧乾燥して、目的の(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩(0.73g)を得た。

[0320] 実施例3

(S)－3－[4－(スピロ[5. 6]ドデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

シクロヘプタンカルボアルデヒドから、実施例1の工程1から7と同様にしてスピロ[5. 6]ドデカ－2－エン－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 65－1. 20(14H, m), 1. 73－1. 30(2H, m), 2. 00－2. 06(2H, m), 3. 98(2H, s), 5. 65－5. 68(1H, m).

[0321] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例1の工程8から9と同様にして目的の(S)－3－[4－(スピロ[5. 6]ドデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸を得た。

[0322] 実施例4

(S)－3－[4－(スピロ[5. 6]ドデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例3で得られた化合物より実施例2と同様にして目的の化合物を得た。

[0323] 実施例5

(S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－7－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

シクロペンタンカルボアルデヒドから、実施例1の工程1から7と同様にしてスピロ[4. 5]デカ－7－エン－7－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 22(1H, br s), 1. 37－1. 42(4H, m), 1. 46(2H, t, J=6. 4Hz), 1. 61－1. 68(4H, m), 1. 89－1. 92(2H, m), 2. 06－2. 12(2H, m), 3. 98(2H, s), 5. 64－5. 68(1H, m).

[0324] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例1の工程8から9と同様にして目的の化合物を得た。

[0325] 実施例6

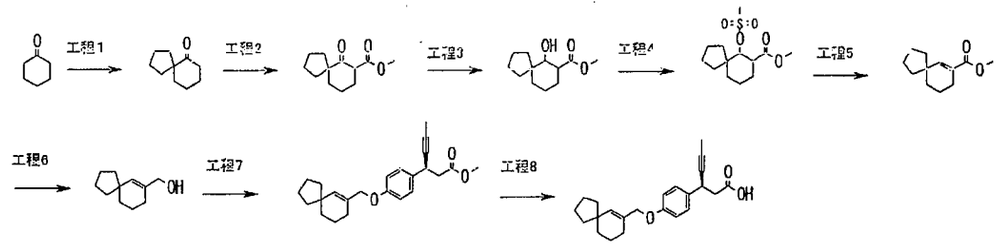
(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－7－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例5と同様にして得られた化合物より実施例2と同様にして目的の化合物を得た。

[0326] 実施例7

(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化60]



[0327] 工程1

カリウムtert－ブトキシド(22．4g)のトルエン(120mL)懸濁液に撹拌下、シクロヘキサノン(9．32g)及び1，4－ジブロモブタン(21．6g)のトルエン(30mL)溶液を加え、反応液を95℃にて3．5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に氷水(100mL)及び2規定塩酸水溶液(50mL)を加え有機層を分液した。次いで、水層を酢酸エチルで抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣を減圧蒸留(90－100℃，3－4mmHg)して、スピロ[4．5]デカン－6－オン(7．35g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．36－1．43(2H，m)，1．54－1．63(4H，m)，1．69－1．74(4H，m)，1．79－1．86(2H，m)，2．01－2．09(2H，m)，2．38－2．42(2H，m)．

[0328] 工程2

60%水素化ナトリウム(4．59g)、カリウムtert－ブトキシド(1．52g)のテトラヒドロフラン(100mL)懸濁液に、アルゴン雰囲気下35℃で、炭酸ジメチル(7．89mL)を加えた。この混合液に、工程1と同様にして得られたスピロ[4．5]デカン－6－オン(3．

74g)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液を1.5時間かけて滴下し、反応液を3時間加熱還流した。氷冷後、酢酸(7.3mL)、水(35mL)及び酢酸エチル(175mL)を順次加えて有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:100～1:90)で精製し、6-オキソ-スピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(9.99g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.07-1.18(0.5H, m), 1.39-1.50(1.5H, m), 1.53-1.87(3.5H, m), 1.98-2.29(3H, m), 2.37-2.44(0.5H, m), 3.57(0.5H, dd, J=12.2, 6.2Hz), 3.74(1.5H, s), 3.74(1.5H, s), 12.41(0.5H, s).

[0329] 工程3

工程2で得られた6-オキソ-スピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(9.99g)のメタノール(200mL)溶液に酸化白金(0.2g)を加え、水素雰囲気下(<0.3Mpa)室温にて一夜撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル(30mL)及びn-ヘキサン(30mL)を加え不溶物を濾去した。濾液を濃縮後減圧乾燥して、6-ヒドロキシ-スピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(10.11g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.13-2.12(13H, m), 2.31-2.56(2H, m), 2.86(1H, d, J=2.3Hz), 3.64-3.75(4H, m).

[0330] 工程4

工程3で得られた6-ヒドロキシ-スピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(10.1g)及びトリエチルアミン(19.9mL)のクロロホルム(100mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(5.2mL)を氷冷下にて滴下し、反応液を室温にて2時間撹拌した。次いで、反応液にトリエチルアミン(10mL)を加え、反応液を室温にて30分間撹拌した。氷冷後、反応液に氷水(30mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮して、粗6-メタンスルホニルオキシ-スピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(22g)を得た。

[0331] 工程5

工程4で得られた粗6－メタンスルホニルオキシ－スピロ[4．5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(22g)のテトラヒドロフラン(135mL)溶液に1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン(13．8mL)を加え、反応液を60℃にて1．5時間撹拌した。氷冷後、反応液に1規定塩酸水溶液(102mL)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝3：97～25：75)で精製しスピロ[4．5]デカ－6－エン－7－カルボン酸メチルエステル(5．485g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．44－1．75(12H，m)，2．22(2H，ddd，J＝6．3，6．3，1．9Hz)，3．72(3H，s)，6．76(1H，brs)．

[0332] 工程6

工程5で得られた、スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－カルボン酸メチルエステル(3．50g)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液に、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(54．6mL)をアルゴン雰囲気下－70℃にて15分かけて滴下し、反応液を－70℃にて2時間撹拌した。－15℃に昇温後、反応液に2規定塩酸水溶液(60mL)及び酢酸エチル(100mL)を順次加え有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝3：97～15：85)で精製し、スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－メタノール(2．375g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．25－1．30(1H，m)，1．42－1．47(6H，m)，1．60－1．69(6H，m)，1．97(2H，brdd，J＝6．3，6．3Hz)，3．98(2H，s)，5．46(1H，s)．

[0333] 工程7

工程6で得られたスピロ[4．5]デカ－6－エン－7－メタノール(1．0g)、実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(1．77g)及びトリフェニルホスフィン(2．64g)のテトラヒドロフラン(14mL)溶液に、氷冷下で1，1’－(アゾジカルボニル)ジピペリジン(2．26g)を加え、室温にて1．5時間撹拌した。反応液を濃縮し残渣にトルエン(15mL)及び

ヘキサン(45mL)を加え、室温にて10分間撹拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=4:96~8:92)で精製し、(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸メチルエステル(2.035g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45-1.48(6H, m), 1.62-1.69(6H, m), 1.82(3H, d, J=2.4Hz), 2.03(2H, brdd, J=6.3, 6.3Hz), 2.65(1H, dd, J=15.2, 7.0Hz), 2.75(1H, dd, J=15.2, 8.2Hz), 3.66(3H, s), 4.02-4.08(1H, m), 4.33(2H, s), 5.58(1H, s), 6.84-6.88(2H, m), 7.24-7.27(2H, m).

[0334] 工程8

工程7で得られた(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸メチルエステル(1.33g)のテトラヒドロフラン(13mL)-メタノール(13mL)混合溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(4.6mL)を加え、反応液を室温で一夜撹拌した。次いで、反応液に2規定塩酸水溶液(5.1mL)、酢酸エチル(100mL)及び硫酸ナトリウム(50g)を順次加え、30分間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=20:80)で精製し、目的の(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(895mg)を得た。

[0335] 実施例8

(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩の製造

[化61]



[0336] 実施例7と同様にして得られた(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(1.12g)のエタノール(30mL)溶液

に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.97mL)を加え、反応液を室温で1.5時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をエタノールで2回共沸した。残渣を60℃で1日減圧乾燥して、目的の(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩(1.15g)を得た。

[0337] 実施例9

(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

シクロヘキサノンと1,5－ジブロモペンタンとから、実施例7の工程1から6と同様にしてスピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.24－1.53(12H, m), 1.55－1.57(1H, m), 1.62(2H, tt, J=9.2, 3.1Hz), 1.97(2H, t, J=6.2Hz), 3.99(2H, d, J=6.0Hz), 5.55(1H, s).

[0338] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例7の工程7から8と同様にして目的の化合物を得た。

[0339] 実施例10

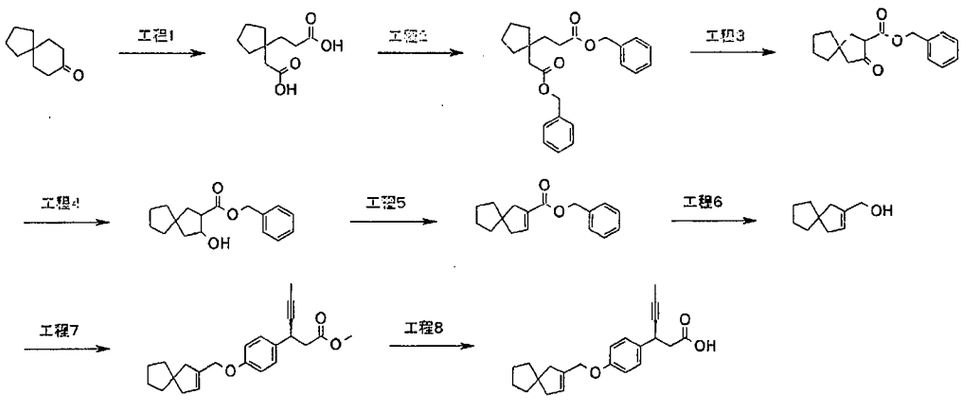
(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例9と同様にして得られた化合物より実施例8と同様にして目的の化合物を得た。

[0340] 実施例11

(S)－3－[4－(スピロ[4.4]ノナ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化62]



[0341] 工程1

過マンガン酸カリウム(55.3g)の1規定水酸化ナトリウム(300mL)水溶液に、シクロペンタンカルボアルデヒドより実施例1の工程1及び2と同様の方法で合成したスピロ[4.5]デカン-8-オン(10.6g)を加え、反応液を室温にて3時間撹拌した。次いで、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応液を室温にて15分間撹拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濾液をジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥及び濃縮し、3-(1-カルボキシルメチルシクロペンチル)-プロピオン酸を含む粗生成物(12.75g)を得た。

[0342] 工程2

工程1で得られた3-(1-カルボキシルメチルシクロペンチル)-プロピオン酸を含む粗生成物(12.75g)のアセトニトリル(150mL)-N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)混合溶液に、ベンジルブロミド(18.3mL)及び炭酸セシウム(57g)を50℃にて順次加え、50℃にて2時間撹拌した。次いで、反応液にベンジルブロミド(9mL)及び炭酸セシウム(30g)を追加し、反応液を60℃にて45分間加熱した。室温に冷却後、反応液に氷水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=10:1)で精製し、3-(1-ベンジルオキシカルボニルメチルシクロペンチル)-プロピオン酸ベンジルエステルを含む粗生成物(14.9g)を得た。

[0343] 工程3

工程2で得られた3-(1-ベンジルオキシカルボニルメチルシクロペンチル)-

プロピオン酸ベンジルエステルを含む粗生成物(14.9g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(6.6g)を加え、室温にて2時間撹拌した。次いで、反応液に酢酸(5mL)の水(100mL)溶液を氷冷下にて滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=20:1~10:1)で精製し、3-オキソ-スピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルエステルを含む粗生成物(5.23g)を得た。

[0344] 工程4

工程3で得られた3-オキソ-スピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルエステルを含む粗生成物(5.23g)のメタノール(100mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(254mg)を氷冷下にて加え、氷冷下にて30分間撹拌した。次いで、反応液に10%硫酸水素カリウム水溶液(10mL)を加えメタノールを減圧留去した後酢酸エチルで抽出した。有機層を、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=10:1~3:1)で精製し、3-ヒドロキシ-スピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルエステル(低極性異性体;1.29g、高極性異性体;2.23g)を得た。

低極性異性体

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45-1.66(9H, m), 1.78(1H, dd, J=13.1, 10.1Hz), 1.93-2.02(2H, m), 2.13(1H, d, J=3.3Hz), 2.30-2.38(1H, m), 4.46(1H, ddd, J=15.1, 7.4, 3.3Hz), 5.17(2H, s), 7.30-7.42(5H, m).

高極性異性体

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.37-1.51(2H, m), 1.68-1.52(7H, m), 1.74(1H, dd, J=14.1, 3.2Hz), 1.82-1.91(2H, m), 2.88-2.94(2H, m), 4.45-4.51(1H, m), 5.17(2H, d, J=1.9Hz), 7.29-7.42(5H, m).

[0345] 工程5

工程4で得られた3-ヒドロキシ-スピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルエステル(低極性異性体;1.29g、高極性異性体;2.23g)を、実施例1の工程5、工程5'、及び工程6と同様の条件で反応させて、スピロ[4.4]ノナ-2-エン-2-カル

ボン酸ベンジルエステル(3. 2g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1. 71−1. 44(8H, m), 2. 42(2H, q, J=2. 5Hz), 2. 52(2H, q, J=2. 2Hz), 5. 18(2H, s), 6. 75−6. 78(1H, m), 7. 29−7. 39(5H, m).

[0346] 工程6

工程5で得られたスピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−カルボン酸ベンジルエステル(3. 2g)を、実施例1の工程7と同様の条件で反応させて、スピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イル−メタノール(1. 8g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1. 58−1. 54(4H, m), 1. 62−1. 68(4H, m), 2. 25−2. 30(4H, m), 4. 16(2H, s), 5. 53−5. 57(1H, m).

[0347] 工程7

工程6で得られたスピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イル−メタノール(0. 8g)と実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)−3−(4−ヒドロキシ−フェニル)−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(1. 6g)とを、実施例1の工程8と同様の条件で反応させて、(S)−3−[4−(スピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(1. 55g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1. 59−1. 56(4H, m), 1. 62−1. 67(4H, m), 1. 84(3H, d, J=2. 5Hz), 2. 29−2. 33(4H, m), 2. 66(1H, dd, J=15. 3, 6. 8Hz), 2. 76(1H, dd, J=15. 3, 8. 3Hz), 3. 67(3H, s), 4. 03−4. 09(1H, m), 4. 52(2H, s), 5. 64−5. 68(1H, m), 6. 87(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 27(3H, d, J=8. 3Hz).

[0348] 工程8

工程7で得られた(S)−3−[4−(スピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(1. 55g)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(S)−3−[4−(スピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(1. 37g)を得た。

[0349] 実施例12

(S)−3−[4−(スピロ[4. 4]ノナ−2−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキ

サー4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例11で得られた化合物より、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0350] 実施例13

(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサー4－イン酸の製造

工程1

シクロヘキサンカルボアルデヒドから、実施例11の工程1から6と同様にしてスピロ[4．5]デカ－2－エン－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．49－1．36(10H, m), 2．14－2．19(4H, m), 4．12－4．16(2H, m), 5．47－5．50(1H, m).

[0351] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例11の工程7から8と同様にして目的の化合物を得た。

[0352] 実施例14

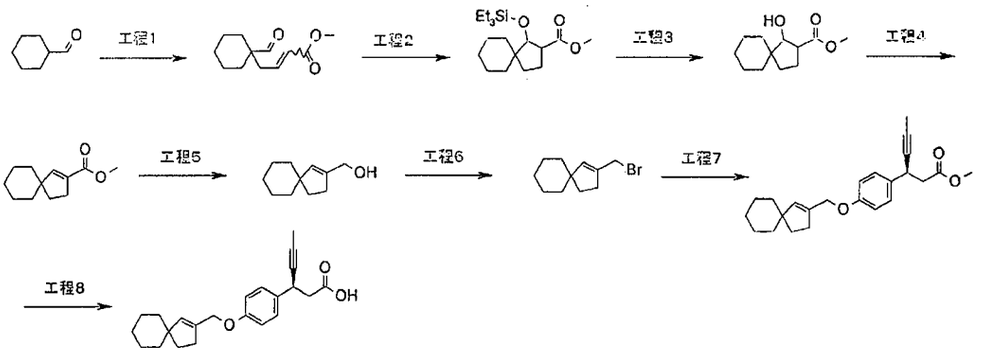
(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサー4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例13と同様にして得られた化合物より実施例12と同様にして目的の化合物を得た。

[0353] 実施例15

(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサー4－イン酸の製造

[化63]



[0354] 工程1

シクロヘキサンカルボアルデヒド(6.3mL)及び2-ヒドロキシ-3-ブテン酸メチルエステル(5mL)のトルエン(40mL)溶液に、パラトルエンスルホン酸1水和物(20mg)を加え、反応液をDean-Stark装置を用いて16.5時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=50:1～10:1)で精製し、4-(1-ホルミル-シクロヘキシル)-ブタ-2-エン酸メチルエステル(3.7g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.30-1.42(4H, m), 1.53-1.58(4H, m), 1.85-1.91(2H, m), 2.33(2H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 3.72(3H, s), 5.84(1H, dt, J=15.7, 1.3Hz), 6.81(1H, ddd, J=7.7, 15.7, 7.8Hz), 9.48(1H, s).

[0355] 工程2

工程1で得られた4-(1-ホルミル-シクロヘキシル)-ブタ-2-エン酸メチルエステル(3.7g)及びトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド(163mg)のトルエン(30mL)溶液に、トリエチルシラン(5.9mL)をアルゴン雰囲気下10分間かけて滴下し、反応液を55℃にて27時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=20:1)で精製し、1-トリエチルシロキシ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸メチルエステル(5.0g)を得た。

[0356] 工程3

工程2で得られた1－トリエチルシロキシ－スピロ[4. 5]デカン－2－カルボン酸メチルエステル(5. 0g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、1Mテトラn－ブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液(18. 4mL)を加え、反応液を室温にて30分間撹拌した。次いで、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)＝5:1)で精製し、1－ヒドロキシ－スピロ[4. 5]デカン－2－カルボン酸メチルエステル(低極性異性体;1. 6g、高極性異性体;0. 95g)を得た。

高極性異性体

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 17－1. 53(6H, m), 1. 58－1. 61(4H, m), 1. 76－1. 85(2H, m), 1. 89－1. 98(1H, m), 2. 02(1H, d, J＝4. 5Hz), 2. 71－2. 79(1H, m), 3. 72(3H, s), 3. 77(1H, dd, J＝9. 0, 4. 2Hz).

[0357] 工程4

工程3で得られた1－ヒドロキシ－スピロ[4. 5]デカン－2－カルボン酸メチルエステル(高極性異性体;0. 95g)を、実施例1の工程5及び6と同様の条件で反応させて、スピロ[4. 5]デカ－1－エン－2－カルボン酸メチルエステル(300mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 39－1. 52(10H, brm), 1. 77(2H, t, J＝7. 4Hz), 2. 56(2H, td, J＝7. 4, 1. 8Hz), 3. 73(3H, s), 6. 69(1H, s).

[0358] 工程5

工程4で得られたスピロ[4. 5]デカ－1－エン－2－カルボン酸メチルエステル(300mg)を、実施例1の工程7と同様の条件で反応させて、スピロ[4. 5]デカ－1－エン－2－イル－メタノール(675mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 33－1. 50(14H, brm), 1. 73(2H, t, J＝7. 0Hz), 2. 31(2H, t, J＝7. 0Hz), 4. 16(2H, d, J＝6. 5Hz), 5. 56(1H, s).

[0359] 工程6

工程5で得られたスピロ[4. 5]デカ－1－エン－2－イル－メタノール(50mg)のクロロホルム(1mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(37mg)及びN－ブロモスクシンイミド(37mg)を氷冷下で加え、反応液を室温にて1時間撹拌した。次いで、反応液

を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、2-ブロモメチル-スピロ[4.5]デカ-1-エン(55mg)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.36-1.51(10H, brm), 1.75(2H, t, J=7.4Hz), 2.42(2H, t, J=7.4Hz), 4.04(2H, s), 5.71(1H, s).

[0360] 工程7

工程6で得られた2-ブロモメチル-スピロ[4.5]デカ-1-エン(55mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ヘキサ-4-イン酸メチルエステル(60mg)及び炭酸カリウム(93mg)を加え、反応液を室温にて15時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=50:1~20:1)で精製し、(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸メチルエステル(71mg)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.40-1.59(10H, brm), 1.76(2H, t, J=8.0Hz), 1.84(3H, d, J=2.3Hz), 2.39(2H, t, J=8.0Hz), 2.66(1H, dd, J=15.3, 7.0Hz), 2.76(1H, dd, J=15.3, 7.3Hz), 3.67(3H, s), 4.04-4.08(1H, m), 4.52(2H, s), 5.68(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.27(2H, d, J=8.7Hz).

[0361] 工程8

工程7で得られた(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸メチルエステル(71mg)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(57mg)を得た。

[0362] 実施例16

(S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩の製造

実施例15で得られた化合物より、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0363] 実施例17

(S)－3－[4－(スピロ[4.4]ノナ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

シクロペンタンカルボアルデヒドから、実施例15の工程1から5と同様にしてスピロ[4.4]ノナ－1－エン－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1.56－1.47(4H, m), 1.69－1.63(4H, m), 1.80(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(2H, t, J=7.2Hz), 4.18(2H, d, J=4.6Hz), 5.48(1H, s).

[0364] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例15の工程6から3と同様にして目的の化合物を得た。

[0365] 実施例18

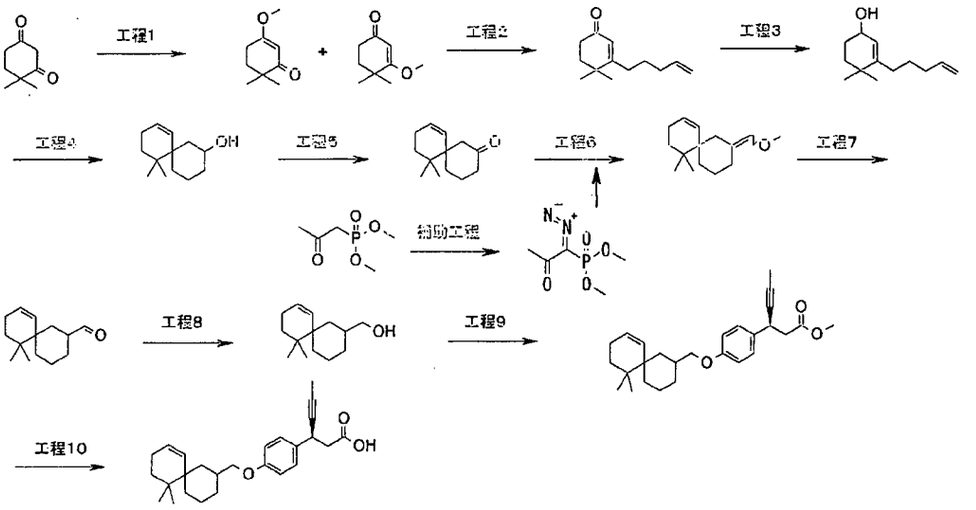
(S)－3－[4－(スピロ[4.4]ノナ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例17で得られた化合物より実施例16と同様にして目的の化合物を得た。

[0366] 実施例19

(3S)－3－[4－(11,11－ジメチル－スピロ[5.5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化64]



[0367] 工程1

4,4－ジメチル－シクロヘキサン－1,3－ジオン(6.0g)のメタノール(30mL)溶液に、パラトルエンスルホン酸1水和物(313mg)を加え、反応液を2時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)＝3:1)で精製し、低極性異性体(3.7g)及び高極性異性体(1.1g)を得た。

低極性異性体

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.12(6H, s), 1.31(2H, t, J＝6.3Hz), 2.44(2H, t, J＝6.3Hz), 3.69(3H, s), 5.27(1H, s).

高極性異性体

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.20(6H, s), 1.33(2H, t, J＝6.7Hz), 2.41(2H, t, J＝6.7Hz), 3.68(3H, s), 5.26(1H, s).

[0368] 工程2

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(237mg)に、5－ブロモ－1－ペンテン(1.15mL)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を20分かけて滴下し、反応液を室温にて30分間撹拌した。この反応液に、工程1で得られた低極性異性体(1.0g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を氷冷下で滴下し、反応液を室温にて終夜撹拌した。次いで、反応液に12%塩酸水溶液(10mL)を氷冷下にて加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ

キサン:酢酸エチル(容量比)=10:1)で精製し、4,4-ジメチル-3-ペンタ-4-エニル-シクロヘキサ-2-エノン(1.07g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.17(6H, s), 1.61(2H, tt, J=7.5, 7.5Hz), 1.86(2H, t, J=6.8Hz), 2.12(2H, q, J=7.5Hz), 2.22(2H, t, J=7.5Hz), 2.45(2H, t, J=6.8Hz), 4.95-5.08(2H, m), 5.75-5.87(2H, m).

[0369] 工程3

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(250mg)のジエチルエーテル(20mL)懸濁液に、工程2で得られた4,4-ジメチル-3-ペンタ-4-エニル-シクロヘキサ-2-エノン(1.05g)のジエチルエーテル(5mL)溶液を氷冷下にて滴下し、反応液を氷冷下にて30分間撹拌した。次いで、反応液に水(0.25mL)、4規定水酸化ナトリウム水溶液(0.25mL)及び水(0.75mL)を順次滴下し、反応液を室温にて30分間撹拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=15:1~10:1)で精製し、4,4-ジメチル-3-ペンタ-4-エニル-シクロヘキサ-2-エノール(330mg)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93(3H, s), 1.04(3H, s), 1.32-1.65(5H, m), 1.83-1.92(1H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.08(2H, q, J=7.3Hz), 4.12-4.21(1H, m), 4.93-5.06(2H, m), 5.37-5.41(1H, m), 5.75-5.90(1H, m).

[0370] 工程4

工程3で得られた4,4-ジメチル-3-ペンタ-4-エニル-シクロヘキサ-2-エノール(310mg)にギ酸(60mL)を加え、反応液を室温にて2時間、50℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣を工程3と同様の条件で還元し、11,11-ジメチル-スピロ[5.5]ウンデカ-7-エン-2-オール(340mg)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.86(3H, s), 0.89(3H, s), 1.11(1H, dq, J=4.6, 11.6Hz), 1.21-1.44(4H, m), 1.49-1.71(3H, m), 1.79(1H, dq, J=11.6, 2.1Hz), 1.98-2.03(3H, m), 3.82-3.89(1H, m), 5.57-5.6

3(1H, m), 5. 71(1H, dd, J=10. 3, 2. 0Hz).

[0371] 工程5

工程4で得られた11, 11−ジメチル−スピロ[5. 5]ウンデカ−7−エン−2−オール(220mg)のクロロホルム(10mL)溶液に、1, 1, 1−トリス(アセチルオキシ)−1, 1−ジヒドロ−1, 2−ベンゾヨウドキソル−3−(1H)−オン(Dess−Martinペルヨージナン;735mg)を氷冷下にて加え、反応液を氷冷下にて3時間撹拌した。次いで、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムを減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=20:1)で精製し、11, 11−ジメチル−スピロ[5. 5]ウンデカ−7−エン−2−オン(290mg)を得た。

[0372] 工程6

工程5で得られた11, 11−ジメチル−スピロ[5. 5]ウンデカ−7−エン−2−オン(290mg)及び後述する補助工程で得られたジメチル(1−ジアゾ−2−オキソ−プロピル)−ホスホネート(435mg)のメタノール(6mL)溶液に、炭酸カリウム(420mg)を氷冷下にて加え、反応液を室温にて終夜撹拌した。次いで、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=15:1)で精製し、8−(1−メトキシメチリデン)−5, 5−ジメチル−スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン(240mg)を得た。

[0373] 工程7

工程6で得られた8−(1−メトキシメチリデン)−5, 5−ジメチル−スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン(240mg)のアセトニトリル(6mL)溶液に1規定塩酸水溶液(1. 1mL)を加え、反応液を室温にて3時間撹拌した。次いで、反応液に飽和食塩水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗、乾燥及び濃縮して得られた残渣を、メタノール(5. 4mL)−水(0. 6mL)混合溶液に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム(150mg)を加え、反応液を室温にて2時間撹拌した。次いで、反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=40:1)で精製し、11,11−ジメチルースピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−2−カルボアルデヒド(195mg)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:0.91−0.86(6H, m), 1.08−1.79(9H, m), 1.94−2.06(3H, m), 2.45−2.56(1H, m), 5.62−5.70(1H, m), 5.76−5.83(1H, m), 9.59−9.63(1H, m).

[0374] 工程8

工程7で得られた11,11−ジメチルースピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−2−カルボアルデヒド(195mg)のメタノール(5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(55mg)を氷冷下にて加え、反応液を氷冷下にて15分間撹拌した。次いで、反応液に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=10:1〜5:1)で精製し、(11,11−ジメチルースピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−2−イル)−メタノール(190mg)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:0.85(6H, d, J=2.3Hz), 1.04(1H, t, J=12.2Hz), 1.17−1.85(10H, m), 1.95−2.02(2H, m), 3.40−3.47(2H, m), 5.59(1H, dt, J=10.2, 3.0Hz), 5.85(1H, dt, J=10.2, 2.3Hz).

[0375] 工程9

工程8で得られた(11,11−ジメチルースピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−2−イル)−メタノール(67mg)と、実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)−3−(4−ヒドロキシ−フェニル)−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(77mg)とを、実施例1の工程8と同様の条件で反応させて、(3S)−3−[4−(11,11−ジメチルースピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(119mg)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:0.87(6H, s), 0.90−0.96(1H, m), 1.15(1H, t, J=12.4Hz), 1.68−1.33(7H, m), 1.83(3H, d, J=2.3Hz), 1.93(1H, d, J=12.5Hz), 1.98−2.12(3H, m), 2.66(1H, dd, J=15.3, 7.0Hz), 2.76(1H, dd, J=15.3, 8.3Hz), 3.67(3H, s), 3.69−3.76(2H, m), 4.0

3－4. 09(1H, m), 5. 62(1H, td, J=3. 0, 10. 2Hz), 5. 89(1H, dt, J=10. 2, 2. 0Hz), 6. 84(2H, d, J=9. 4Hz), 7. 27(2H, d, J=9. 4Hz).

[0376] 工程10

工程9で得られた(3S)－3－[4－(11, 11－ジメチル－スピロ[5. 5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(119mg)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(3S)－3－[4－(11, 11－ジメチル－スピロ[5. 5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(104mg)を得た。

[0377] 補助工程

窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム(2. 5g)のトルエン(100mL)－テトラヒドロフラン(40mL)懸濁液に、ジメチル2－オキソプロピルホスホネート(10g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を氷冷下10分間かけて滴下し、反応液を氷冷下にて1時間撹拌した。次いで、反応液にパラドデシルベンゼンスルホン酸アジド(22g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を10分間かけて滴下し、氷冷から室温にて3時間撹拌した。次いで、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)＝1:1)で精製し、ジメチル(1－ジアゾ－2－オキソ－プロピル)－ホスホネート(4. 2g)を得た。

[0378] 実施例20

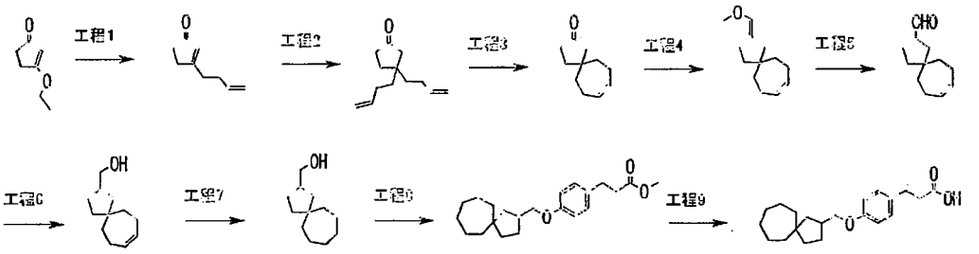
(3S)－3－[4－(11, 11－ジメチル－スピロ[5. 5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例19で得られた化合物より、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0379] 実施例21

3－[4－(スピロ[4. 6]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化65]



[0380] 工程1

3－エトキシシクロペンター2－エノン(2.37g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、0.5M3－ブテニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液(38.4mL)を窒素雰囲気下－78℃にて10分間かけて滴下し、－78℃にて3時間、室温にて一夜撹拌した。次いで、反応液に2規定塩酸水溶液を加え30分間撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3－(3－ブテニル)シクロペンター2－エノン(1.1g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:2.37(4H, dtd, J=17.90, 5.65, 2.95Hz), 2.50－2.61(4H, m), 5.04－5.09(2H, m), 5.75－5.89(1H, m), 5.98(1H, s)

.

[0381] 工程2

ヨウ化銅(I)(2.6g)及び臭化リチウム(1.2g)のテトラヒドロフラン(25mL)懸濁液に、0.5M3－ブテニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液(26.5mL)を窒素雰囲気下－78℃にて6分間かけて滴下し、反応液を－78℃にて40分間撹拌した。次いで、反応液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.554mL)を加え、5分後に工程1で得られた3－(3－ブテニル)シクロペンター2－エノン(0.6g)を加えた。30分後、反応液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.250mL)を加え、反応液を－78℃にて2時間、ドライアイス－エタノール浴を取りはずし室温で一夜撹拌した。次いで、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び28%アンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をアンモニア水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,3－ジブター3－エニルシクロペンタノン(380mg)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1.43−1.57(4H, m), 1.84(2H, t, J=8.0Hz), 1.95−2.09(4H, m), 2.11(2H, s), 2.23(2H, t, J=8.0Hz), 4.95−5.08(4H, m), 5.79−5.85(2H, m).

[0382] 工程3

工程2で得られた3,3−ジブター3−エニルシクロペンタノン(330mg)のトルエン(30mL)溶液をアルゴンで脱気し、ベンジリデン[1,3−ビス(2,4,6−トリメチルフェニル)−2−イミダゾリジニリデン]ジクロロ(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(84mg)を加え、反応液を6時間加熱還流した。室温に冷却後反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、スピロ[4.6]ウンデカー8−エン−2−オン(350mg)を得た。

[0383] 工程4

工程3で得られたスピロ[4.6]ウンデカー8−エン−2−オン(350mg)と、実施例19の補助工程と同様にして得られたジメチル(1−ジアゾー2−オキソープロピル)−ホスホネート(768mg)とのメタノール(10mL)溶液に、炭酸カリウム(330mg)を氷冷下にて加え、反応液を氷冷下にて2.5時間撹拌した。次いで、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮し、2−(1−メトキシメチリデン)スピロ[4.6]ウンデカー8−エン(900mg)を粗製物として得た。

[0384] 工程5

工程4で得られた2−(1−メトキシメチリデン)スピロ[4.6]ウンデカー8−エン粗製物(900mg)のアセトニトリル(10mL)溶液に1規定塩酸水溶液(2mL)を加え、室温にて4時間撹拌した。次いで、反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しスピロ[4.6]ウンデカー8−エン−2−カルボアルデヒド(44mg)を得た。

[0385] 工程6

工程5で得られたスピロ[4.6]ウンデカー8−エン−2−カルボアルデヒド(44mg)のメタノール(1mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(9mg)を加え、室温にて一夜撹拌した。次いで、反応液に塩酸水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮してスピロ[4.6]ウンデカ－3－エン－2－メタノール(44mg)を得た。

[0386] 工程7

工程6で得られたスピロ[4.6]ウンデカ－3－エン－2－メタノール(44mg)及び5%パラジウム炭素(4mg)のテトラヒドロフラン(1mL)－エタノール(1mL)懸濁液を水素雰囲気下で3時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してスピロ[4.6]ウンデカン－2－メタノール(43mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.93(1H, dd, J=12.43, 9.42Hz), 1.24－1.36(3H, m), 1.44－1.53(12H, m), 1.69(1H, dd, J=12.40, 7.72Hz), 1.74－1.83(1H, m), 2.12－2.22(1H, m), 3.53(2H, d, J=5.27Hz).

[0387] 工程8

工程7で得られたスピロ[4.6]ウンデカン－2－メタノール(43mg)、3－(4－ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(51mg)及びトリフェニルホスフィン(74mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、氷冷下1,1'－アゾビス(N,N－ジメチルホルムアミド)(49mg)を加え、反応液を室温にて一夜撹拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3－[4－(スピロ[4.6]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸メチルエステル(75mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.08(1H, dd, J=12.6, 9.3Hz), 1.41－1.49(15H, m), 1.77－1.85(2H, m), 2.40－2.43(1H, m), 2.59(2H, t, J=7.7Hz), 2.88(2H, t, J=7.7Hz), 3.66(3H, s), 3.80(2H, d, J=6.3Hz), 6.81(2H, d, J=8.7Hz), 7.09(2H, d, J=8.7Hz).

[0388] 工程9

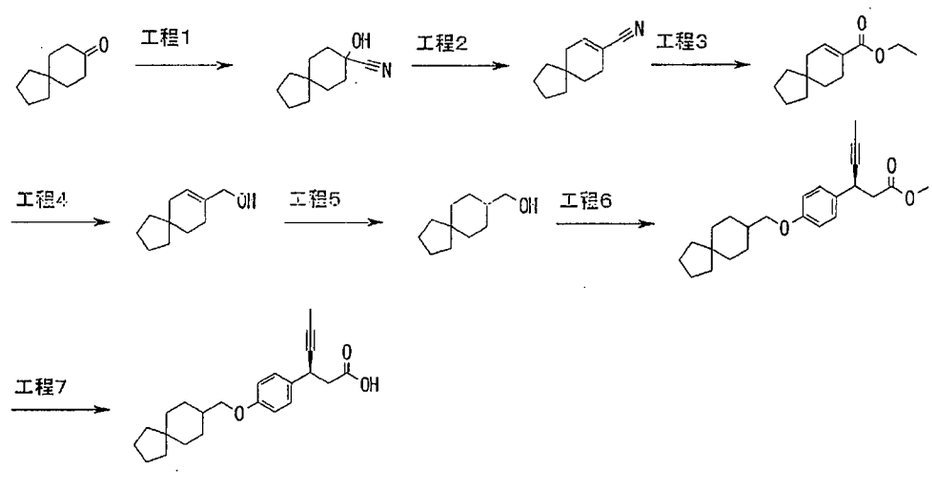
工程8で得られた3－[4－(スピロ[4.6]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸メチルエステル(75mg)のエタノール(1mL)－テトラヒドロフラン(1mL)混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.22mL)を加え、反応液を室温にて5時間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣に2規定塩酸水溶液を滴下した。析出した結晶を濾取、水洗及び減圧乾燥し目的の3－[4－(スピロ[4.6]ウンデカ－2

ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸(70.6mg)を得た。

[0389] 実施例22

(S)ー3ー[4ー(スピロ[4.5]デカー8ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸の製造

[化66]



[0390] 工程1

シクロペンタンカルボアルデヒドより実施例1の工程1及び2と同様の方法で合成したスピロ[4.5]デカンー8ーオン(4.2g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、トリメチルシリルシアニド(2.9mL)及びテトラnーブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1M、22mL)を順次加え、反応液を室温にて4時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮して、8ーヒドロキシースピロ[4.5]デカンー8ーカルボニトリル(3.9g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:1.41−1.47(4H, m), 1.54−1.65(8H, m), 1.76−1.80(4H, m).

[0391] 工程2

工程1で得られた、8ーヒドロキシースピロ[4.5]デカンー8ーカルボニトリル(3.9g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にピリジン(4.4mL)及び塩化チオニル(1.8mL)を順次加え、反応液を室温にて15時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水

溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮し、スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－カルボニトリル(2.8g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.35－1.44(4H, m), 1.54(2H, t, J=6.4Hz), 1.62－1.67(4H, m), 2.06(2H, dd, J=6.4, 2.4Hz), 2.24－2.30(2H, m), 6.55－6.59(1H, m).

[0392] 工程3

工程2で得られた、スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－カルボニトリル(2.3g)のエタノール(30mL)溶液に濃硫酸(3mL)を加え、反応液を加熱還流下5日間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:4)で精製し、スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－カルボン酸エチルエステル(2.3g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.29(3H, t, J=7.0Hz), 1.36－1.42(4H, m), 1.52(2H, t, J=6.4Hz), 1.61－1.66(4H, m), 2.07(2H, dd, J=6.4, 2.6Hz), 2.29－2.31(2H, m), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 6.90－6.94(1H, m).

[0393] 工程4

工程3で得られた、スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－カルボン酸エチルエステル(2.3g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(0.99M、41mL)をアルゴン雰囲気下－78℃にて滴下し、反応液を－78℃にて1時間撹拌した。次いで、反応液に2規定塩酸水溶液を加えて室温に戻した後酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－イル－メタノール(1.95g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.37－1.41(4H, m), 1.51(2H, t, J=6.5Hz), 1.59－1.65(4H, m), 1.90－1.93(2H, m), 2.04－2.06(2H, m), 4.00(2H, s), 5.62(1H, s).

[0394] 工程5

工程4で得られた、スピロ[4.5]デカ－7－エン－3－イル－メタノール(0.7g)のテトラヒドロフラン(7mL)－メタノール(7mL)混合溶液に5%パラジウム炭素(70mg)を加え、反応液を室温にて常圧水素雰囲気下1.5時間、0.3MPa加圧水素雰囲気下3時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をメタノール(5mL)に溶解した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)を加え、反応液を室温にて30分間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:4)で精製し、スピロ[4.5]デカ－8－イル－メタノール(0.528g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.00－1.12(2H, m), 1.23－1.64(15H, brm), 3.46(2H, d, J＝6.4Hz).

[0395] 工程6

工程5で得られた、スピロ[4.5]デカ－8－イル－メタノール(0.528g)を、実施例1の工程8と同様の条件で反応させて、(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(1.1g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.13－1.21(2H, m), 1.27－1.29(3H, m), 1.33－1.43(3H, m), 1.48－1.60(6H, m), 1.71－1.76(3H, m), 1.82(3H, d, J＝2.3Hz), 2.65(1H, dd, J＝15.3, 7.0Hz), 2.75(1H, dd, J＝15.3, 8.5Hz), 3.66(3H, s), 3.74(2H, d, J＝6.0Hz), 4.02－4.07(1H, m), 6.83(2H, d, J＝8.6Hz), 7.26(2H, d, J＝8.6Hz).

[0396] 工程7

工程6と同様にして得られた、(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(1.3g)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(1.09g)を得た。

[0397] 実施例23

(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イ

ン酸ナトリウム塩の製造

実施例22で得られた化合物より、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0398] 実施例24

(S)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

実施例1の工程2で得られた、スピロ[5. 5]ウンデカ－3－オンから、実施例22の工程1から5と同様にしてスピロ[5. 5]ウンデカ－3－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 12－1. 02(4H, m), 1. 26－1. 21(4H, m), 1. 42－1. 39(7H, m), 1. 57－1. 51(2H, m), 1. 68－1. 65(2H, m), 3. 47(2H, br s).

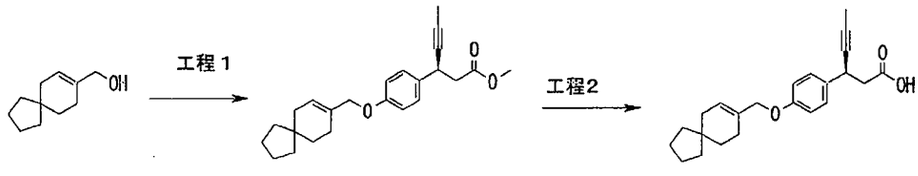
[0399] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例22工程6から7と同様にして目的の化合物を得た。

[0400] 実施例25

(S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－7－エン－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化67]



[0401] 工程1

実施例22の工程4で得られた、スピロ[4. 5]デカ－7－エン－8－イル－メタノール(0. 5g)と実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)－3－(4－ヒドロキシ－フェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(0. 303g)とを実施例1の工程3と同様の条件で反応させて、(S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－7－エン－8－イルメトキ

シ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(1.05g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.37－1.40(4H, m), 1.52－1.56(2H, m), 1.60－1.65(4H, m), 1.82(3H, d, J=2.3Hz), 1.93－1.96(2H, m), 2.08－2.13(2H, m), 2.64(1H, dd, J=15.1, 7.0Hz), 2.75(1H, dd, J=15.1, 8.3Hz), 3.66(3H, s), 4.03－4.08(1H, m), 4.36(2H, s), 5.73(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(2H, d, J=8.6Hz).

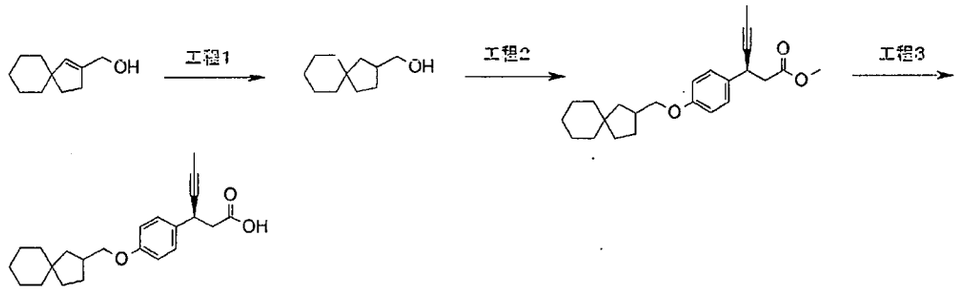
[0402] 工程2

工程1で得られた、(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(1.0g)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－7－エン－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(0.924g)を得た。

[0403] 実施例26

(3S)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化68]



[0404] 工程1

実施例15の工程5で得られたスピロ[4.5]デカ－1－エン－2－イル－メタノール(50mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、5%パラジウム炭素(5mg)を加え、反応液を常圧水素雰囲気下室温にて20時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液を濃縮し残渣をメタノール(1mL)に溶解した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10mg)を加え、反応液を室温にて1時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、乾燥及び

濃縮して、スピロ[4. 5]デカ－2－イル－メタノール(30mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 95－1. 03(1H, m), 1. 31－1. 47(12H, brm), 1. 66－1. 81(3H, m), 2. 13－2. 23(1H, m), 3. 53(2H, d, J=6. 8Hz).

[0405] 工程2

工程1で得られたスピロ[4. 5]デカ－2－イル－メタノール(30mg)と実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)－3－(4－ヒドロキシ－フェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(52mg)とを、実施例1の工程8と同様の条件で反応させて、(3S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(49mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 10(1H, dd, J=13. 0, 9. 2Hz), 1. 36－1. 49(10H, m), 1. 73－1. 83(5H, m), 2. 38－2. 46(1H, m), 2. 65(1H, dd, J=15. 3, 7. 0Hz), 2. 75(1H, dd, J=15. 3, 8. 5Hz), 3. 66(3H, s), 3. 81(2H, d, J=6. 7Hz), 4. 02－4. 07(1H, m), 6. 83(2H, d, J=8. 7Hz), 7. 26(2H, d, J=8. 7Hz).

[0406] 工程3

工程2で得られた(3S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(49mg)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(3S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(20mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 11(1H, dd, J=12. 4, 9. 6Hz), 1. 48－1. 29(13H, m), 1. 85－1. 79(5H, m), 2. 44－2. 42(1H, m), 2. 84－2. 69(2H, m), 2. 84－2. 69(2H, m), 3. 82(2H, d, J=6. 5Hz), 4. 06－4. 04(1H, brm), 6. 85(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 28(2H, d, J=8. 1Hz).

[0407] 実施例27

(3S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例26と同様にして得られた化合物から、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0408] 実施例28

(3S)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

実施例1の工程7と同様にして得られたスピロ[5. 5]ウンデカ－2－エン－2－イル－メタノールから、実施例26の工程1と同様にしてスピロ[5. 5]ウンデカ－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 65(1H, t, J=13. 2Hz), 0. 75－0. 97(2H, m), 1. 81－1. 18(16H, m), 3. 41(2H, d, J=4. 1Hz).

[0409] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例26の工程2から3と同様にして目的の化合物を得た。

[0410] 実施例29

(3S)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例28と同様にして得られた化合物より実施例27と同様にして目的の化合物を得た。

[0411] 実施例30

(3S)－3－[4－(スピロ[4. 4]ノナ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

工程1

実施例17の工程1と同様にして得られたスピロ[4. 4]ノナ－1－エン－2－イル－メタノールから、実施例26の工程1と同様にしてスピロ[4. 4]ノナ－2－イル－メタノールを得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 18(1H, td, J=9. 0, 3. 3Hz), 1. 38－1. 31(1H, m), 1. 53－1. 42(6H, m), 1. 64－1. 57(4H, m), 1. 69(1H, dd, J=12. 6, 3. 0Hz), 1. 85－1. 75(1H, m), 2. 22(1H, tt, J=16. 0, 5. 3Hz), 3. 54(2H, d, J=7. 0Hz).

[0412] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例26の工程2から3と同様にして目的の化合物を得た。

[0413] 実施例31

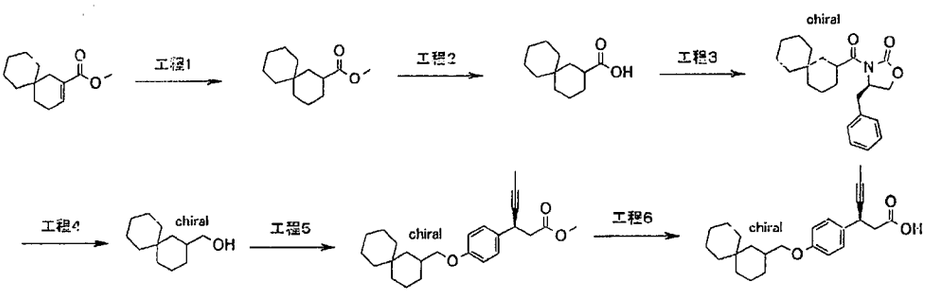
(3S)－3－[4－(スピロ[4. 4]ノナ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩の製造

実施例30で得られた化合物より実施例27と同様にして目的の化合物を得た。

[0414] 実施例32

(3S)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(キラル:A)の製造

[化69]



[0415] 工程1

実施例1の工程6と同様にして得られた、スピロ[5. 5]ウンデカ－2－エン－2－カルボン酸メチルエステル(300mg)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、5%パラジウム炭素(50mg)を加え、反応液を0. 3MPa加圧水素雰囲気下室温にて4時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した。濾液を減圧下濃縮して、スピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(300mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 98(1H, td, J=13. 2, 4. 1Hz), 1. 16(1H, t, J=13. 2Hz), 1. 22－1. 50(13H, m), 1. 65(1H, d, J=12. 3Hz), 1. 82－1. 94(2H, m), 2. 47(1H, tt, J=12. 3, 3. 6Hz), 3. 67(3H, s).

[0416] 工程2

工程1と同様にして得られたスピロ[5. 5]ウンデカン－2－カルボン酸メチルエステル(500mg)のテトラヒドロフラン(5mL)－メタノール(5mL)混合溶液に、2規定水酸

化ナトリウム水溶液(3.57mL)を加え、反応液を50℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に2規定塩酸水溶液(3.57mL)を加えた。反応液中のメタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮して、スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸(440mg)を得た。

[0417] 工程3

工程2と同様にして得られたスピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸(570mg)のクロロホルム(6mL)溶液に、塩化チオニル(0.425mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.06mL)を加え、反応液を室温にて2.5時間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解させた。この溶液にトリエチルアミン(1.21mL)、(P)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(670mg)及び4-ジメチルアミノピリジン(35mg)を氷冷下にて順次加え、反応液を室温にて12時間撹拌した。次いで、反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸水素カリウム水溶液で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容量比)=20:1)で精製し、(4P)-4-ベンジル-3-(スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボニル)-オキサゾリジン-2-オン(低極性異性体(キラル:A);430mg、高極性異性体(キラル:B);390mg)を得た。

低極性異性体(キラル:A):

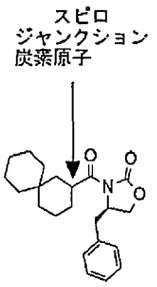
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98-1.06(1H, m), 1.12-1.29(3H, m), 1.38-1.63(11H, m), 1.70(1H, d, J=13.2Hz), 1.78-1.85(1H, m), 1.92(1H, dd, J=12.6, 2.2Hz), 2.79(1H, dd, J=13.4, 9.5Hz), 3.26(1H, dd, J=13.4, 3.2Hz), 3.67-3.75(1H, m), 4.14-4.23(2H, m), 4.65-4.71(1H, m), 7.22-7.37(5H, m).

高極性異性体(キラル:B):

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02(1H, td, J=13.0, 4.6Hz), 1.18-1.28(3H, m), 1.37-1.66(11H, m), 1.67-1.82(2H, m), 1.91-1.98(1H, m), 2.77(1H, dd, J=13.2, 9.5Hz), 3.26(1H, dd, J=13.2, 3.3Hz), 3.72(1H, tt, J=12.1, 3.3Hz), 4.14-4.24(2H, m), 4.63-4.69(1H, m), 7.17-7.40(5H, m).

ここで、キラル:Aは、例えば下記式;

[0418] [化70]



[0419] が示すように、スピロジャンクション炭素原子が不斉炭素であるとき、低極性異性体におけるスピロジャンクション炭素原子のキラリティを表わす。また、同化合物を原料として得られる以下の化合物は、その命名の末尾に(キラル:A)と表記する。

キラル:Bは、同様に高極性異性体におけるスピロジャンクション炭素原子のキラリティを表わす。また、同化合物を原料として得られる以下の化合物は、その命名の末尾に(キラル:B)と表記する。

[0420] 工程4

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(55mg)のテトラヒドロフラン(5mL)懸濁液に、工程3で得られた(4R)－4－ベンジル－3－(スピロ[5.5]ウンデカン－2－カルボニル)－オキサゾリジン－2－オン(キラル:A)(425mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を氷冷下で滴下し、反応液を氷冷から室温にて1.5時間撹拌した。次いで、反応液に水(0.06mL)、4規定水酸化ナトリウム水溶液(0.06mL)及び水(0.18mL)を順次加え、反応液を室温にて30分間撹拌した。反応液中に析出した不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:20~1:10)で精製して、スピロ[5.5]ウンデカ－2－イル－メタノール(キラル:A)(135mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.65(1H, t, J＝13.2Hz), 0.75－0.97(2H, m), 1.81－1.18(16H, m), 3.41(2H, d, J＝4.1Hz).

[0421] 工程5

工程4で得られたスピロ[5.5]ウンデカ－2－イル－メタノール(キラル:A)(100mg)と実施例1の補助工程5と同様にして得られた(S)－3－(4－ヒドロキシ－フェニル

)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステルとを、実施例1の工程3と同様の条件で反応させて、(3S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(キラル:A)(200mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.76(1H, t, J=12.6Hz), 0.86－0.99(2H, m), 1.30－1.20(3H, m), 1.49－1.37(9H, m), 1.65－1.79(2H, m), 1.82(3H, d, J=2.4Hz), 1.87－1.99(2H, m), 2.65(1H, dd, J=15.2, 8.4Hz), 2.75(1H, dd, J=15.2, 8.4Hz), 3.65－3.72(5H, m), 4.03－4.07(1H, m), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz).

[0422] 工程6

工程5で得られた(3S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(キラル:A)(200mg)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、目的の(3S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(キラル:A)(190mg)を得た。

[0423] 実施例33

(3S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩(キラル:A)の製造

実施例32で得られた化合物から、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0424] 実施例34

(3S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(キラル:B)の製造

工程1

実施例32の工程3で得られた高極性異性体(キラル:B)から、実施例32の工程4と同様にしてスピロ[5.5]ウンデカ－2－イル－メタノール(キラル:B)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.65(1H, t, J=13.2Hz), 0.75－0.97(2H, m), 1.81－1.18(16H, m), 3.41(2H, d, J=4.1Hz).

[0425] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例32の工程5から6と同様にして目的の化合

物を得た。

[0426] 実施例35

(3S)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩(キラル:B)の製造

実施例34と同様にして得られた化合物より実施例33と同様にして目的の化合物を得た。

[0427] 実施例36

(3S)－3－[4－(スピロ[4. 5]デカ－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(キラル:A)の製造

工程1

シクロペンタンカルボアルデヒドから、実施例1の工程1から工程6及び工程6´と同様にして得たスピロ[4. 5]デカ－7－エン－7－カルボン酸メチルエステルを用い、実施例32の工程1から3と同様にして(4R)－4－ベンジル－3－(スピロ[4. 5]デカン－7－カルボニル)－オキサゾリジン－2－オンの低極性異性体(キラル:A)及び高極性異性体(キラル:B)を得た。

低極性異性体(キラル:A):

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 22－1. 75(15H, m), 1. 90－1. 96(1H, m), 2. 77(1H, dd, J=13. 2, 9. 5Hz), 3. 27(1H, dd, J=13. 2, 3. 4Hz), 3. 59－3. 67(1H, m), 4. 15－4. 23(2H, m), 4. 63－4. 69(1H, m), 7. 20－7. 23(2H, m), 7. 26－7. 36(3H, m).

高極性異性体(キラル:B):

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 23－1. 33(16H, m), 2. 76(1H, dd, J=13. 2, 9. 6Hz), 3. 27(1H, dd, J=13. 2, 3. 2Hz), 3. 57－3. 65(1H, m), 4. 15－4. 22(2H, m), 4. 65－4. 71(1H, m), 7. 20－7. 24(2H, m), 7. 25－7. 36(3H, m).

[0428] 工程2

工程1で得られた低極性異性体(キラル:A)から、実施例32の工程4と同様にしてスピロ[4. 5]デカ－7－イル－メタノール(キラル:A)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ :0. 84(1H, dddd, J=12. 7, 12. 7, 12. 7, 3. 9 Hz), 0. 92(1H, dd, J=12. 7, 12. 7Hz), 1. 15(1H, ddd, J=12. 7, 12. 7, 3. 9 Hz), 1. 25−1. 67(14H, m), 1. 71−1. 78(1H, m), 3. 43(2H, t, J=5. 1 Hz).

[0429] 工程3

工程2で得られた化合物より実施例32の工程5から6と同様にして目的の化合物を得た。

[0430] 実施例37

(3S)−3−[4−(スピロ[4. 5]デカ−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸ナトリウム塩(キラル:A)の製造

実施例36で得られた化合物より実施例33と同様にして目的の化合物を得た。

[0431] 実施例38

(3S)−3−[4−(スピロ[4. 5]デカ−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(キラル:B)の製造

工程1

実施例36工程1で得られた高極性異性体(キラル:B)から、実施例32の工程4と同様にしてスピロ[4. 5]デカ−7−イル−メタノール(キラル:B)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ :0. 84(1H, dddd, J=12. 7, 12. 7, 12. 7, 3. 9 Hz), 0. 92(1H, dd, J=12. 7, 12. 7Hz), 1. 15(1H, ddd, J=12. 7, 12. 7, 3. 9Hz), 1. 24−1. 67(14H, m), 1. 71−1. 78(1H, m), 3. 43(2H, br s).

[0432] 工程2

上記工程1で得られた化合物より実施例32の工程5から6と同様にして目的の化合物を得た。

[0433] 実施例39

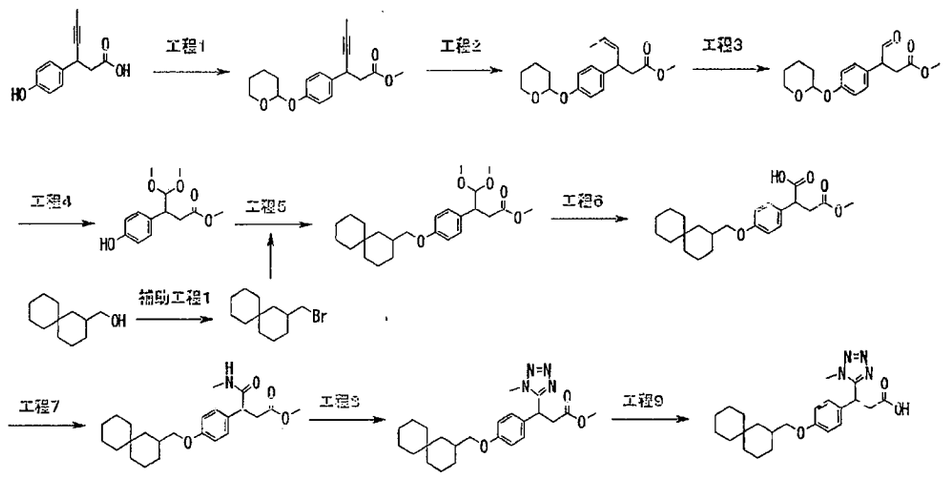
(3S)−3−[4−(スピロ[4. 5]デカ−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸ナトリウム塩(キラル:B)の製造

実施例38で得られた化合物より実施例33と同様にして目的の化合物を得た。

[0434] 実施例40

3－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イル)－3－[4－(スピロ[5. 5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化71]



[0435] 工程1

実施例1の補助工程3と同様にして得られた、3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(3. 0g)のトルエン(30mL)－メタノール(10mL)混合溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(2M、3. 8mL)を氷冷下3分間かけて滴下し、反応液を室温にて2時間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム(60mL)に溶解させた。この溶液に3, 4－ジヒドロ－2H－ピラン(1. 6mL)及びカンファースルホン酸(0. 17g)を氷冷下順次加え、反応液を氷冷下にて2時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:4～1:3)で精製し、3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(4. 07g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 57－1. 73(3H, m), 1. 82－1. 89(5H, m), 1. 96－2. 06(1H, m), 2. 66(1H, dd, J＝15. 3, 7. 0Hz), 2. 76(1H, dd, J＝15. 3, 3. 6Hz), 3. 59－3. 61(1H, m), 3. 63(3H, s), 3. 87－3. 94(1H, m), 4. 05－4. 09(1H, m), 5. 40(1H, t, J＝3. 3Hz), 7. 00(2H, d, J＝8. 6Hz),

7. 28(2H, d, J=8. 6Hz).

[0436] 工程2

工程1で得られた3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(4. 07g)の酢酸エチル(70mL)溶液にキノリン(1. 52mL)及び5%パラジウム－硫酸バリウム(0. 4g)を順次加え、反応液を常圧水素雰囲気下室温にて15. 5時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液に水と1規定塩酸水溶液とを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮して、(Z)－3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－エン酸メチルエステル(3. 83g)を得た。

[0437] 工程3

工程2で得られた、(Z)－3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－エン酸メチルエステル(3. 83g)のジオキサン(60mL)－水(15mL)混合溶媒に2, 6－ルチジン(2. 8mL)を加え、続いて四酸化オスミウムのtert－ブタノール溶液(5mg/mL、12mL)を5分間かけて滴下し、反応液を室温で3分間撹拌した。次いで、反応液に過ヨウ素酸ナトリウム水溶液(10. 3g/25mL)を7分間で滴下し、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を分離した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:4～1:3)で精製し、4－オキソ－3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－酪酸メチルエステル(2. 59g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 57－1. 72(3H, m), 1. 84－1. 88(2H, m), 1. 95－2. 03(1H, m), 2. 58(1H, dd, J=16. 9, 6. 2Hz), 3. 13(1H, dd, J=16. 9, 8. 3Hz), 3. 58－3. 64(1H, m), 3. 66(3H, s), 3. 85－3. 93(1H, m), 4. 15－4. 07(1H, m), 5. 41(1H, q, J=3. 1Hz), 7. 04－7. 12(4H, m), 9. 67(1H, s).

[0438] 工程4

工程3で得られた、4－オキソ－3－[4－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－フェニル]－酪酸メチルエステル(1.29g)のメタノール(13mL)溶液に、カンファースルホン酸(98mg)を加え、反応液を室温で6時間撹拌した。次いで、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.42mL)を加え、反応液を濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:2~2:3)で精製し、3－(4－ヒドロキシフェニル)－4,4－ジメトキシ酪酸メチルエステル(0.99g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:2.60(1H, dd, J＝15.7, 9.0Hz), 2.85(1H, dd, J＝15.7, 5.7Hz), 3.29(3H, s), 3.39－3.43(1H, m), 3.58(3H, s), 4.38(1H, d, J＝6.0Hz), 4.95(1H, s), 6.74(2H, d, J＝9.2Hz), 7.12(2H, d, J＝9.2Hz).

[0439] 工程5

工程4で得られた3－(4－ヒドロキシフェニル)－4,4－ジメトキシ酪酸メチルエステル(0.257g)と、後述する補助工程1で得られた2－ブロモメチル－スピロ[5.5]ウンデカン(0.225g)とのN,N－ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に炭酸セシウム(0.597g)を加え、反応液を80℃にて2.5時間撹拌した。次いで、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:20~1:6)で精製し、4,4－ジメトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－酪酸メチルエステル(0.297g)を得た。

[0440] 工程6

工程5と同様にして得られた4,4－ジメトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－酪酸メチルエステル(320mg)のアセトン(3mL)溶液にトリフルオロ酢酸(6mL)を1時間おきに3回に分けて加え、反応液を室温にて3時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下にて加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮して粗アルデヒド体を得た。この粗アルデヒド体のtert－ブタノ

ール(6mL)－水(1．5mL)混合溶液にリン酸二水素ナトリウム(33mg)、2－メチル－2－ブテン(0．3mL)及び亜塩素酸ナトリウム(213mg)を順次加え、反応液を室温にて1時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮して2－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－スクシン酸4－メチルエステル(310mg)を得た。

[0441] 工程7

工程6で得られた2－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－スクシン酸4－メチルエステル(310mg)のN，N－ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(163mg)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(115mg)及びメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2M、0．53mL)を順次加え、反応液を室温にて13時間撹拌した。次いで、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝1：1)で精製し、N－メチル－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－スクシンアミド酸メチルエステル(278mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：0．77(1H，t，J＝15．1Hz)，0．88－1．02(2H，m)，1．21－1．29(2H，m)，1．38－1．54(10H，m)，1．66－2．02(4H，m)，2．61(1H，dd，J＝16．6，6．3Hz)，2．75(3H，d，J＝4．4Hz)，3．23(1H，dd，J＝16．6，8．5Hz)，3．66(3H，s)，3．70(2H，dd，J＝5．6，2．3Hz)，3．87(1H，dd，J＝8．6，6．3Hz)，5．36－5．43(1H，m)，6．86(2H，d，J＝8．1Hz)，7．19(2H，d，J＝8．1Hz)．

[0442] 工程8

工程7で得られたN－メチル－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－スクシンアミド酸メチルエステル(178mg)のアセトニトリル(5mL)溶液にアジ化ナトリウム(35mg)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0．29mL)を順次加え、反応液を室温にて24時間撹拌した。次いで、反応液に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:1)で精製し、3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(41mg)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.75(1H, t, J=12.1Hz), 0.86-0.99(2H, m), 1.19-1.28(2H, m), 1.36-1.99(14H, m), 3.00(1H, dd, J=17.4, 5.5Hz), 3.53(1H, dd, J=17.4, 8.8Hz), 3.63-3.70(5H, m), 3.82(3H, s), 4.57(1H, dd, J=5.5, 8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.11(2H, d, J=8.4Hz).

[0443] 工程9

工程8で得られた3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(41mg)のテトラヒドロフラン(1mL)-メタノール(0.5mL)-水(0.5mL)混合溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.144mL)を加え、反応液を室温にて13時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液(0.3mL)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸:酢酸エチル:クロロホルム(容量比)=0.1:1:10)で精製し、目的の3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸(39mg)を得た。

[0444] 補助工程1

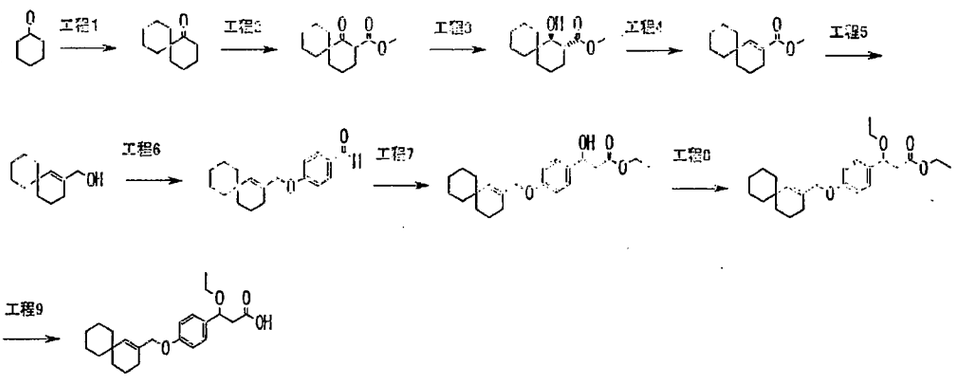
実施例1の工程7と同様にして得られたスピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-2-イル-メタノールから、実施例26の工程1と同様にして得られた、スピロ[5.5]ウンデカ-2-イルメタノール(0.65g)のクロロホルム(10mL)溶液にトリフェニルホスフィン(1.12g)及びN-ブロモスクシンイミド(0.76g)を順次加え、反応液を室温にて19時間撹拌した。次いで、反応液にヘキサンを加え析出した固体を濾別し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:4)で精製し、2-ブロモメチルースピロ[5.5]ウンデカン(0.83g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ :0. 69(1H, t, J=13. 2Hz), 0. 81−0. 96(2H, m), 1. 19−1. 24(2H, m), 1. 91−1. 36(14H, m), 3. 25(2H, d, J=5. 7Hz).

[0445] 実施例41

3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸の製造

[化72]



[0446] 工程1

カリウムtert−ブトキシド(24. 4g)のトルエン(100mL)懸濁液に、撹拌しながらシクロヘキサノン(10. 67g)及び1, 5−ジブロモペンタン(25g)のトルエン(50mL)溶液を加え、混合物を100℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、生成した固体を濾去しトルエンで洗浄した。濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:15)で精製し、スピロ[5. 5]ウンデカン−1−オン(11. 85g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ :1. 30−1. 51(8H, m), 1. 66−1. 74(4H, m), 1. 79−1. 91(4H, m), 2. 38(2H, t, J=6. 8Hz).

[0447] 工程2

60%水素化ナトリウム(5. 7g)、カリウムtert−ブトキシド(1. 6g)のテトラヒドロフラン(200mL)懸濁液に、撹拌しながら炭酸ジメチル(9. 6mL)を室温で加え、反応液を加熱還流した。この反応液に工程1で得られたスピロ[5. 5]ウンデカン−1−オン(11. 85g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を1時間かけて滴下し、反応液を2時間加熱還流した。氷冷後、反応液に酢酸(14. 6mL)を滴下した。次いで、反応液を飽

和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:15)で精製し、1-オキソ-スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸メチルエステル(13.02g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.29-1.74(8H, m), 1.78-1.93(6H, m), 2.16-2.22(2H, m), 3.74(3H, s), 12.64(1H, m).

[0448] 工程3

工程2で得られた1-オキソ-スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸メチルエステル(13.02g)のメタノール(300mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.2g)を氷冷下にて少量ずつ加え、反応液を氷冷下にて30分間撹拌した。次いで、反応液に飽和食塩水を加え、続いて2規定塩酸水溶液を気体の発生が止まるまで滴下し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:8~1:5)で精製し、トランス-1-ヒドロキシ-スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸メチルエステル(2.74g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82(1H, tt, J=13.6, 5.0Hz), 1.07-1.22(2H, m), 1.31-1.67(10H, m), 1.84-2.01(2H, m), 2.17(1H, dt, J=12.0, 4.2Hz), 2.39(1H, d, J=4.4Hz), 2.52-2.59(1H, m), 3.42(1H, dd, J=10.7, 4.2Hz), 3.71(3H, s).

[0449] 工程4

工程3で得られたトランス-1-ヒドロキシ-スピロ[5.5]ウンデカン-2-カルボン酸メチルエステル(2.74g)のクロロホルム(20mL)溶液にトリエチルアミン(2.02mL)を加えた。この反応液にメタンスルホニルクロリド(1.03mL)のクロロホルム(5mL)溶液を氷冷下にて滴下し、反応液を室温にて一夜撹拌した。次いで、反応液に水を加えて洗浄した後、分離した有機層を乾燥及び濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン(30mL)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.62mL)とを加え、反応液を60℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:8)で精製しスピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-2-カルボン酸メチルエステル(2.075g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.32-1.65(14H, m), 2.20-2.27(2H, m), 3.73(3H, s), 6.84(1H, s).

[0450] 工程5

工程4で得られた、スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-2-カルボン酸メチルエステル(2.07g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、-70℃アルゴン雰囲気下で、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(30mL)を15分かけて滴下し、反応液を-70℃で1時間撹拌した。次いで、反応液にメタノール(2mL)と6規定塩酸水溶液(5mL)を注意深く加え、室温に戻した。この反応液を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:5)で精製し、スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-2-メタノール(1.685g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.24-1.53(12H, m), 1.55-1.57(1H, m), 1.62(2H, tt, J=9.2, 3.1Hz), 1.97(2H, t, J=6.2Hz), 3.99(2H, d, J=6.0Hz), 5.55(1H, s).

[0451] 工程6

工程5と同様にして得られたスピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-2-メタノール(3.139g)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.589g)及びトリフェニルホスフィン(5.56g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に氷冷下、94%1,1'-ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(4.446mL)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を滴下し、反応液を室温にて一夜撹拌した。次いで、反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:9)で精製し、4-(スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(4.27g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.24-1.51(12H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.03(2H, dt, J=6.2, 2.7Hz), 4.46(2H, s), 5.70(1H, s), 7.01(2H, dt, J=9.3, 2.3Hz), 7.82(2H, dt, J=9.3, 2.3Hz), 9.89(1H, s).

[0452] 工程7

酢酸エチル(2.2mL)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、−78℃アルゴン雰囲気下で2Mリチウムジイソプロピルアミド−ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液(11.25mL)を15分かけて滴下し、反応液を−78℃で30分間撹拌した。次いで、反応液に、工程6で得られた4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−ベンズアルデヒド(4.27g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を10分かけて滴下し、反応液を−78℃で40分間撹拌した。室温に昇温後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:4〜1:3)で精製し、3−ヒドロキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチルエステル(4.98g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:1.26(3H, dq, J=10.4, 2.7Hz), 1.30−1.49(8H, m), 1.54(2H, s), 1.64(2H, tt, J=9.2, 3.1Hz), 2.01−2.04(4H, m), 2.67(1H, dd, J=16.2, 3.9Hz), 2.75(1H, dd, J=16.4, 9.3Hz), 3.11(1H, d, J=3.4Hz), 4.15−4.22(2H, m), 4.36(2H, s), 5.08(1H, dt, J=9.1, 3.4Hz), 5.67(1H, s), 6.90(2H, dt, J=9.3, 2.5Hz), 7.25−7.29(2H, m).

[0453] 工程8

工程7で得られた3−ヒドロキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチルエステル(4.93g)とN,N−ジイソプロピルエチルアミン(6.97mL)とのクロロホルム(100mL)溶液に氷冷下で1Mテトラフルオロほう酸トリエチルオキソニウムのジクロロメタン溶液(20mL)を5分かけて加え、反応液を氷冷下にて10分間、室温で2.5時間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:5)で精製し、3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチルエステル(2.175g)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ :1. 13(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 22(3H, td, J=7. 6, 3. 1Hz), 1. 31−1. 50(10H, m), 1. 53(2H, d, J=4. 8Hz), 1. 64(2H, tt, J=9. 2, 3. 1Hz), 2. 06(2H, dt, J=12. 8, 7. 1Hz), 2. 5(1H, dd, J=15. 0, 5. 1Hz), 2. 79(1H, dd, J=15. 0, 8. 9Hz), 3. 28−3. 41(2H, m), 4. 12(2H, ddd, J=14. 3, 7. 1, 2. 1Hz), 4. 35(2H, s), 4. 68(1H, dd, J=8. 9, 5. 1Hz), 5. 67(1H, s), 6. 39(2H, dt, J=9. 2, 2. 4Hz), 7. 23(2H, dt, J=9. 2, 2. 4Hz).

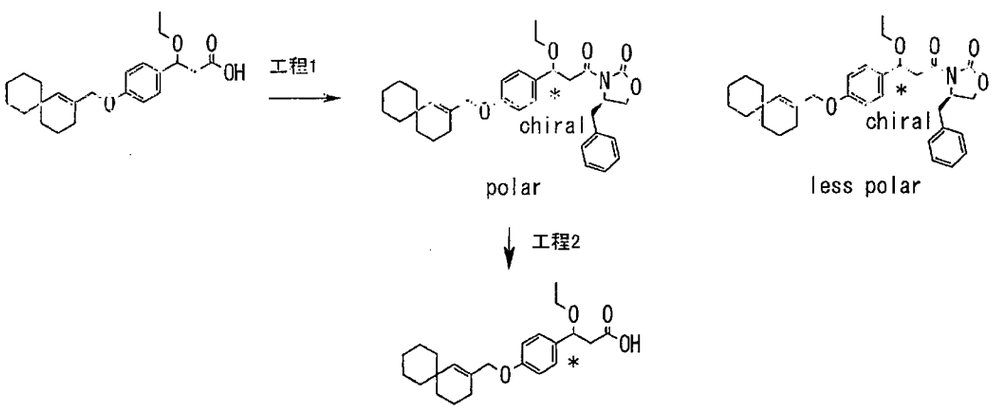
[0454] 工程9

工程8と同様にして得られた3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチルエステル(3. 169g)のエタノール(10mL)−テトラヒドロフラン(10mL)混合溶液に氷冷下、4規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、反応液を室温で10分間撹拌した。次いで、反応液にエタノール(5mL)及びテトラヒドロフラン(5mL)を追加し反応液を室温で一夜撹拌した。次いで、反応液を飽和食塩水で希釈し、2規定塩酸水溶液(8mL)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥及び濃縮し、3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸(2. 95g)を得た。

[0455] 実施例42

(−)−3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5. 5]ウンデカ−1−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸の製造

[化73]



[0456] 工程1

実施例41で得られた3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(2.95g)とトリエチルアミン(3.3mL)とのテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、－35℃にて塩化ピバロイル(1.265mL)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、反応液を－35～－30℃で30分間撹拌した。次いで、反応液に(R)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノン(1.32g)及び臭化リチウム(392mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下し、反応液を撹拌しながら2時間かけて0℃まで昇温した。この反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣を中圧分取シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:5)で精製し、(R)－4－ベンジル－3－{3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオニル}オキサゾリジン－2－オンを得た。

低極性ジアステレオマー(1.24g)^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1.14(3H, t, J＝7.0Hz), 1.34－1.54(15H, m), 1.64(2H, tt, J＝9.2, 3.1Hz), 2.02－2.10(1H, m), 2.78(1H, dd, J＝13.5, 9.4Hz), 3.10(1H, dd, J＝16.1, 5.0Hz), 3.29(1H, dd, J＝13.5, 3.1Hz), 3.37(2H, ddt, J＝16.5, 7.0, 2.7Hz), 3.67(1H, dd, J＝16.2, 8.7Hz), 4.36(2H, s), 4.62－4.68(1H, m), 4.82(1H, dd, J＝8.7, 5.1Hz), 5.67(1H, s), 6.88－6.92(2H, m), 7.21－7.36(7H, m).

高極性ジアステレオマー(1.18g)^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1.14(3H, t, J＝7.12Hz), 1.34－1.49(9H, m), 1.55(2H, s), 1.64(2H, tt, J＝9.2, 3.1Hz), 2.04(2H, q, J＝3.5Hz), 2.70(1H, dd, J＝13.4, 9.5Hz), 3.18(1H, dd, J＝16.2, 4.1Hz), 3.25(1H, dd, J＝13.4, 3.3Hz), 3.34－3.41(2H, m), 3.50(1H, dd, J＝16.2, 9.4Hz), 4.18(2H, dt, J＝12.6, 5.0Hz), 4.36(2H, s), 4.67－4.72(1H, m), 4.84(1H, dd, J＝9.4, 4.1Hz), 5.67(1H, s), 6.90(2H, dt, J＝9.3, 2.4Hz), 7.15－7.18(2H, m), 7.27－7.34(5H, m).

[0457] 工程2

工程1で得られた(R)－4－ベンジル－3－{3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオニル}オキサゾリジン－2－オン(高極性ジアステレオマー1．178g)のテトラヒドロフラン(20mL)及び水(5mL)溶液に、氷冷下にて4規定水酸化リチウム水溶液(1．1mL)と30％過酸化水素水(0．88mL)との混合物を加え、反応液を室温にて撹拌した。1．5時間後と5．5時間後、反応液に4規定水酸化リチウム水溶液(0．55mL)と30％過酸化水素水(0．44mL)との混合物を追加し室温にて撹拌した。7時間後、反応液に亜硫酸ナトリウム(2．735g)及び硫酸水素カリウム(1．2g)水溶液(30mL)を氷冷下にて順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝1：2)で精製し目的の(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(443mg)を得た。

この化合物の比旋光度は、以下の通りであった。

$[\alpha]_D^{25}$＝－33．3°（c1．020，EtOH）

[0458] 実施例43

(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸ナトリウム塩の製造

実施例42で得られた化合物から、実施例2又は4と同様にして目的の化合物を得た。

[0459] 実施例44

(＋)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

実施例42の工程1で得られた低極性ジアステレオマーより、実施例42工程2と同様にして目的の化合物を得た。

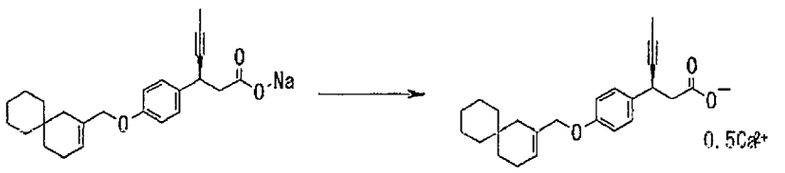
[0460] 実施例45～89

実施例1～44のいずれかの製造方法と同様にして、表1～13に記載の化合物を製造した。

[0461] 実施例90

(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩の製造

[化74]

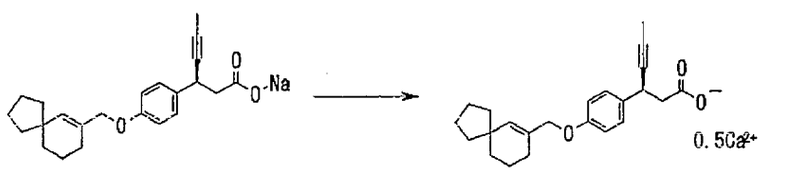


[0462] 実施例2と同様にして得られた、(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩(2．33g)の水(60mL)溶液に0．1M塩化カルシウム水溶液(30mL)を加え、混合液を室温にて1時間撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩(1．82g)を得た。

[0463] 実施例91

(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩の製造

[化75]



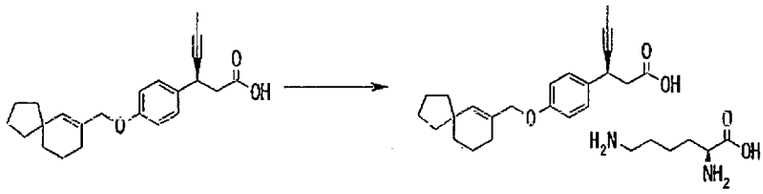
[0464] 実施例3と同様にして得られた、(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩(2．50g)の水(35mL)溶液に0．1M塩化カルシウム水溶液(33．4mL)と水(20mL)とを順次加え、混合液を室温にて0．5時間撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩(2．47g)を得た。

[0465] 実施例92

(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキ

サー4ーイン酸 Lーリジン塩の製造

[化76]

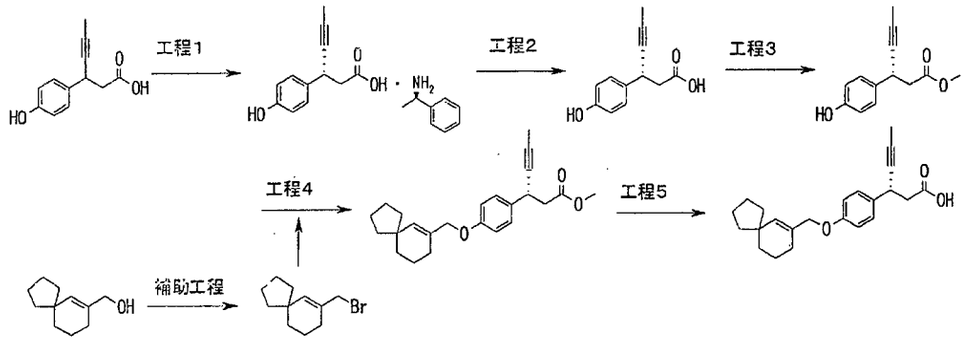


[0466] 実施例7と同様にして得られた、(S)ー3ー[4ー(スピロ[4.5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸(32.5mg)の2ープロパノール(1.75mL)溶液にLーリジン(32.5mg)の水(0.14mL)溶液を60℃にて加えた。混合液を50℃にて12時間撹拌した後、室温にて8時間撹拌した。析出した固体を濾取し2ープロパノールで洗浄後、乾燥して(S)ー3ー[4ー(スピロ[4.5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸 Lーリジン塩(37.3mg)を得た。

[0467] 実施例93

(R)ー3ー[4ー(スピロ[4.5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸の製造

[化77]



[0468] 工程1

実施例1の補助工程3と同様にして得られた、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ーヘキサー4ーイン酸(100mg)の2ープロパノール(2mL)溶液に、(R)ーαーメチルベンジルアミン(53mg)を85℃にて加えた。この混合液を85℃にて0.5時間、次いで40℃にて2時間、室温にて終夜撹拌した。生成した結晶を濾取後、乾燥して(R)ー3ー

(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸 (R)－α－メチルベンジルアミン塩(68mg、66%ee)を得た。一方、実施例1の補助工程4と同様の操作にて副生する再結晶濾液を濃縮し、結晶と同様酸性条件下抽出することにより得られた、(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(300g、58%ee)の2－プロパノール(6L)溶液に、(R)－α－メチルベンジルアミン(151g)を75℃にて加えた。この溶液を80℃に加熱し、先に得られた(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸 (R)－α－メチルベンジルアミン塩(80mg)を加えた。混合液を80℃にて2時間撹拌した後、室温まで徐々に冷却しながら20時間撹拌した。生成した結晶を濾取し2－プロパノール(5.5L)に加熱溶解させた。混合液を65℃にて4時間撹拌した後、室温まで徐々に冷却しながら終夜撹拌した。生成した結晶を濾取後、乾燥して(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸 (R)－α－メチルベンジルアミン塩(181g、93%ee)を得た。光学純度はキラルHPLCにて決定した(カラム:DaicelChiralpakAD－RH、移動相:0.01%トリフルオロ酢酸含有15v/v%アセトニトリル水溶液)。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.28(3H, d, J=6.5Hz), 1.75(3H, d, J=3.0Hz), 2.32－2.55(2H, m), 3.38(1H, ddd, J=8.0, 3.0, 8.5Hz), 4.04(1H, q, J=6.5Hz), 6.67(2H, d, J=9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.17－7.25(1H, m), 7.27－7.35(2H, m), 7.35－7.42(2H, m).

[0469] 工程2

工程1で得られた、(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸 (R)－α－メチルベンジルアミン塩(40g)を酢酸エチル(300mL)－飽和硫酸水素カリウム水溶液(30mL)に懸濁させた。この懸濁液が溶液になるまで激しく撹拌した後、反応液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮して、(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(25g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.76(3H, brs), 2.55(2H, d, J=7.7Hz), 3.87(1H, t, J=7.7Hz), 6.68(2H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.13(2H, dd, J=8.6, 1.2Hz), 9.28(1H, s), 12.20(1H, s).

[0470] 工程3

工程2で得られた、(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸(25g)のメタノール(125mL)溶液に、濃硫酸(1.25mL)を加え、混合液を80℃にて2.5時間撹拌した。室温に冷却後反応液に水(100mL)と炭酸水素ナトリウム(4.14g)とを加え混合液を濃縮した。反応液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をトルエンで共沸させて、(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(28.5g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.84(3H, d, J=2.6Hz), 2.66(1H, dd, J=15.2, 7.1Hz), 2.77(1H, dd, J=15.3, 8.3Hz), 3.67(3H, s), 4.03－4.09(1H, m), 4.80(1H, s), 6.78(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz).

[0471] 工程4

工程3で得られた(R)－3－(4－ヒドロキシフェニル)－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(15g)と、後述する補助工程で得られた7－ブロモメチル－スピロ[4.5]デカ－6－エン(17.3g)とのN,N－ジメチルホルムアミド(150mL)溶液に炭酸カリウム(12.4g)を加え、反応液を室温にて19時間撹拌した。反応液に水を加えn－ヘキサンで2回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:100～1:30)で精製し、(R)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(23.5g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.45－1.48(6H, m), 1.62－1.69(6H, m), 1.82(3H, d, J=2.4Hz), 2.03(2H, brdd, J=6.3, 6.3Hz), 2.65(1H, dd, J=15.2, 7.0Hz), 2.75(1H, dd, J=15.2, 8.2Hz), 3.66(3H, s), 4.02－4.08(1H, m), 4.33(2H, s), 5.58(1H, s), 6.84－6.88(2H, m), 7.24－7.27(2H, m).

[0472] 工程5

工程4で得られた(R)－3－[4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(23.5g)のテトラヒドロフラン(94m

L)－メタノール(94mL)混合溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(48mL)を加え、混合液を室温で一夜撹拌した。次いで、反応液に2規定塩酸水溶液(48mL)を加え、n－ヘキサンで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮し、(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(26g)を得た。

[0473] 補助工程

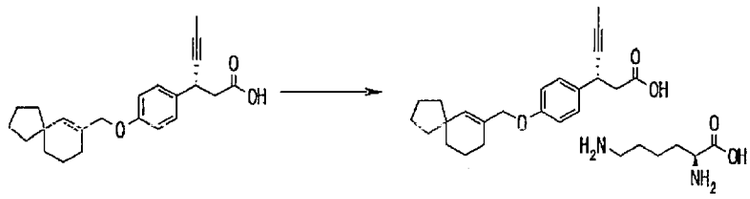
実施例7の工程6と同様にして得られた、スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－メタノール(21．1g)のテトラヒドロフラン(320mL)溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン(1．25mL)を加え、次いでメタンスルホニルクロリド(10．3mL)を滴下し、混合液を氷冷下にて1．5時間撹拌した。次いで反応液に臭化リチウム(33g)を加え、混合液を氷冷下にて2時間撹拌した。反応液に水を加えn－ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮し、7－ブロモメチル－スピロ[4．5]デカ－6－エン(29．2g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ：1．31－1．46(6H, m), 1．53－1．68(6H, m), 1．98－2．06(2H, m), 4．07(2H, s), 5．72(1H, s).

[0474] 実施例94

(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 L－リジン塩の製造

[化78]



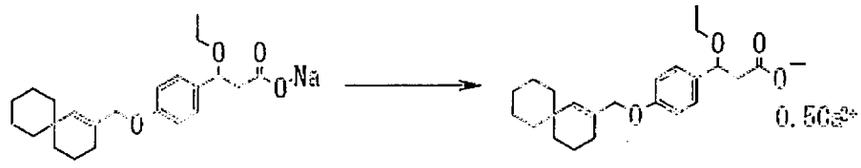
[0475] 実施例93で得られた、(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(5．0g)の2－プロパノール(75mL)溶液に70℃にてL－リジン(2．07g)の水(5．75mL)溶液を加え、混合液を室温まで徐々に冷却しながら終夜撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 L

ーリジン塩(5．64g)を得た。

[0476] 実施例95

(ー)ー3ーエトキシー3ー[4ー(スピロ[5．5]ウンデカー1ーエンー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 0．5カルシウム塩の製造

[化79]

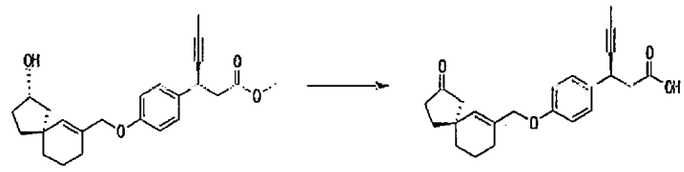


[0477] 実施例43と同様にして得られた、(ー)ー3ーエトキシー3ー[4ー(スピロ[5．5]ウンデカー1ーエンー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 ナトリウム塩(3．71g)の水(70mL)溶液に0．1M塩化カルシウム水溶液(47．1mL)を加え、混合液を室温にて0．5時間撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(ー)ー3ーエトキシー3ー[4ー(スピロ[5．5]ウンデカー1ーエンー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 0．5カルシウム塩(3．60g)を得た。

[0478] 実施例96

(3S)ー3ー[4ー((5S)ー2ーオキソースピロ[4．5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸の製造

[化80]

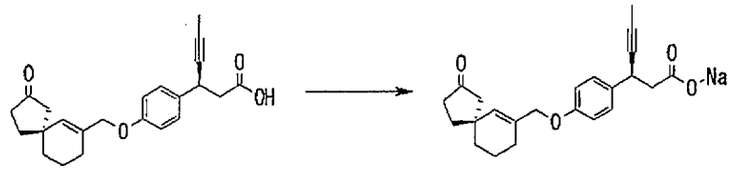


[0479] 実施例93の工程3で得られた、(3S)ー3ー[4ー((2S，5S)ー2ーヒドロキシースピロ[4．5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸メチルエステル(120mg)から、実施例102と同様にして(3S)ー3ー[4ー((5S)ー2ーオキソースピロ[4．5]デカー6ーエンー7ーイルメトキシ)ーフェニル]ーヘキサー4ーイン酸(40mg)を得た。

[0480] 実施例97

(3S)－3－[4－((5S)－2－オキソースピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸　ナトリウム塩の製造

[化81]

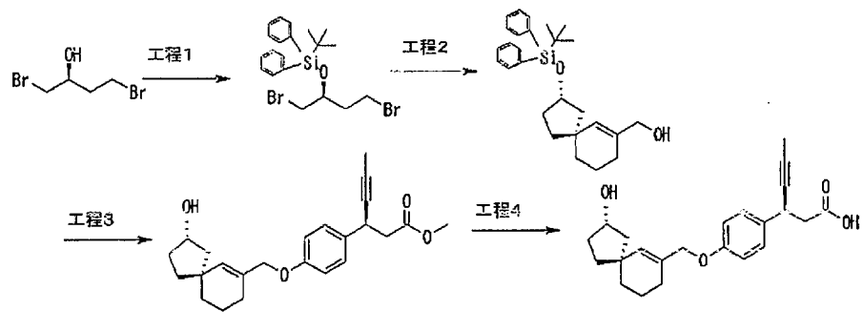


[0481] 実施例96と同様にして得られた、(3S)－3－[4－((5S)－2－オキソースピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(32mg)のエタノール(5mL)－水(1mL)混合溶液に－10℃にて0.1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.13mL)を滴下し、反応液を－10℃にて15分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をエタノールで共沸した。残渣を減圧乾燥して、(3S)－3－[4－((5S)－2－オキソースピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸　ナトリウム塩(87mg)を得た。

[0482] 実施例98

(3S)－3－[4－((2S,5S)－2－ヒドロキシースピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化82]



[0483] 工程1

(S)－1,4－ジブロモ－2－ブタノール(5.0g)のN,N－ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、氷冷下にてイミダゾール(1.91g)及びtert－ブチルクロロジフェニルシラン(7.1mL)を加え、混合液を室温にて13時間撹拌した。反応液にイミダゾール(0.59g)及びtert－ブチルクロロジフェニルシラン(1.77mL)を追加し、混合液を

室温にて7時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:50)で精製し、((S)－3－ブロモ－1－ブロモメチル－プロポキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(8.56g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.09(9H, s), 2.16－2.26(2H, m), 3.27(2H, d, J=5.0Hz), 3.42(2H, t, J=7.0Hz), 4.01－4.06(1H, m), 7.38－7.50(6H, m), 7.73－7.70(4H, m).

[0484] 工程2

工程1と同様にして得られた、((S)－3－ブロモ－1－ブロモメチル－プロポキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(9.7g)から、実施例104の工程4から7と同様にして[(2S, 5S)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イル]－メタノール(0.90g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.06(9H, s), 1.18－1.23(1H, m), 1.35－1.43(1H, m), 1.62－1.85(3H, m), 1.93－1.98(2H, m), 3.94(2H, d, J=4.4Hz), 4.34(1H, tt, J=5.1, 5.1Hz), 5.32(1H, s), 7.35－7.45(6H, m), 7.65－7.68(4H, m).

[0485] 工程3

工程2で得られた、[(2S, 5S)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イル]－メタノール(452mg)から、実施例104の工程8から9と同様にして(3S)－3－[4－((2S, 5S)－2－ヒドロキシ－スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ブチルエステル(335mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.38－1.73(9H, m), 1.83(3H, d, J=2.3Hz), 1.89(1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 1.98－2.07(3H, m), 2.66(1H, dd, J=15.1, 7.0Hz), 2.76(1H, dd, J=15.1, 8.3Hz), 3.67(3H, s), 4.03－4.09(1H, m), 4.32(2H, s), 4.38－4.44(1H, m), 5.56(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(2H, d, J=8.6Hz).

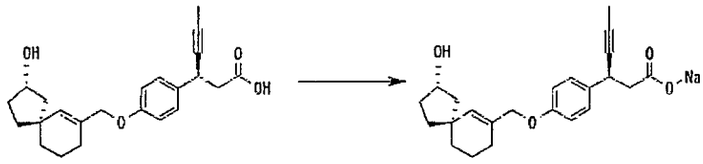
[0486] 工程4

工程3で得られた、(3S)－3－[4－((2S, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(77mg)から、実施例1の工程9と同様にして(3S)－3－[4－((2S, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(37mg)を得た。立体構造はNMRスペクトル(NOESY、HSQC)により決定した。

[0487] 実施例99

(3S)－3－[4－((2S, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩の製造

[化83]

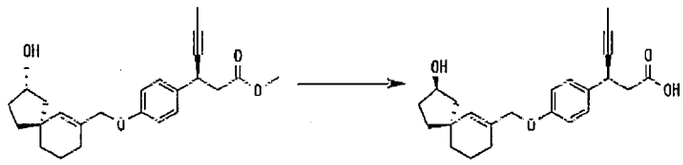


[0488] 実施例98で得られた化合物より実施例97と同様にして目的の化合物を得た。

[0489] 実施例100

(3S)－3－[4－((2R, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化84]



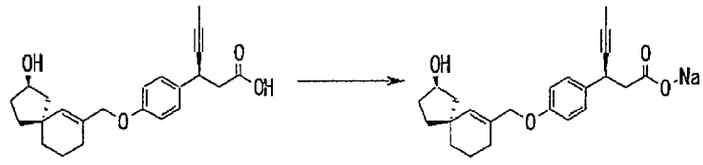
[0490] 実施例98の工程3と同様にして得られた、(3S)－3－[4－((2S, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(65mg)から、実施例106と同様にして(3S)－3－[4－((2R, 5S)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(33mg)を得た。立体構造はNMRスペクトル(NOESY、HS

QC)により決定した。

[0491] 実施例101

(3S)－3－[4－((2R, 5S)－2－ヒドロキシ－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩の製造

[化85]

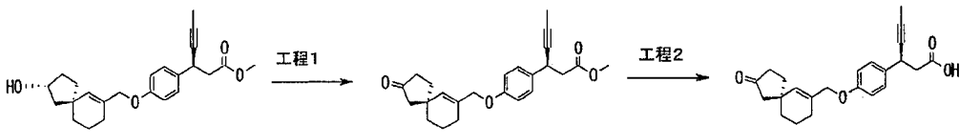


[0492] 実施例100で得られた化合物より実施例97と同様にして目的の化合物を得た。

[0493] 実施例102

(3S)－3－[4－((5R)－2－オキソ－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化86]



[0494] 工程1

実施例104の工程9で得られた、(3S)－3－[4－((2R, 5R)－2－ヒドロキシ－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(195mg)のクロロホルム(2mL)溶液に氷冷下1, 1, 1－トリス(アセチルオキシ)－1, 1－ジヒドロ－1, 2－ベンゾヨウドキソル－3－(1H)－オン(Dess－Martinペルヨージナン;259mg)を加え、混合液を氷冷下にて3時間撹拌した後室温にて1時間撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:6～1:4)で精製し、(3S)－3－[4－((5R)－2－オキソ－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(190mg)を得た。

^{1}H−NMR(DMSO−d_6) δ:1.43−1.71(4H, m), 1.77(3H, d, J=2.3Hz), 1.79−1.84(2H, m), 1.98−2.07(3H, m), 2.15−2.26(3H, m), 2.68(2H, d, J=7.9Hz), 3.56(3H, s), 3.94−3.99(1H, m), 4.36(2H, s), 5.69(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz).

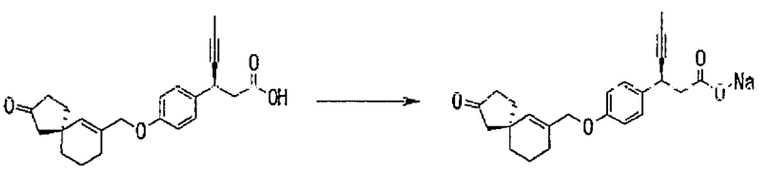
[0495] 工程2

工程1で得られた、(3S)−3−[4−((5R)−2−オキソースピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(190mg)から、実施例1の工程9と同様にして(3S)−3−[4−((5R)−2−オキソースピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(129mg)を得た。

[0496] 実施例103

(3S)−3−[4−((5R)−2−オキソースピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸 ナトリウム塩の製造

[化87]

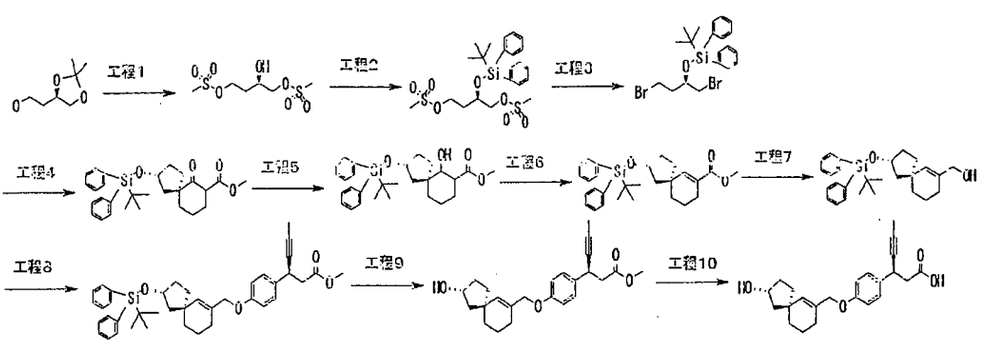


[0497] 実施例102で得られた化合物より実施例97と同様にして目的の化合物を得た。

[0498] 実施例104

(3S)−3−[4−((2R, 5R)−2−ヒドロキシースピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸の製造

[化88]



[0499] 工程1

(4R)－4－(2－ヒドロキシエチル)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン(10. 27g)に2規定塩酸水溶液(20mL)を加え、混合液を室温にて5分間撹拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した。残渣をピリジン(40mL)に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド(10. 87mL)を滴下し、反応液を室温にて1時間撹拌した。反応液に氷冷下2規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで2回、酢酸エチル:テトラヒドロフラン(容量比)＝1:1で1回抽出した。あわせた有機層を乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶して、メタンスルホン酸(R)－3－ヒドロキシ－4－メタンスルホニルオキシ－ブチルエステル(7. 88g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1. 66－1. 75(1H, m), 1. 83－1. 91(1H, m), 3. 17(3H, s), 3. 18(3H, s), 3. 79－3. 87(1H, m), 4. 03－4. 08(1H, m), 4. 11－4. 16(1H, m), 4. 27－4. 32(2H, m), 5. 35(1H, brs).

[0500] 工程2

工程1で得られた、メタンスルホン酸(R)－3－ヒドロキシ－4－メタンスルホニルオキシ－ブチルエステル(7. 5g)のN, N－ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、氷冷下にてイミダゾール(2. 9g)及びtert－ブチルクロロジフェニルシラン(10. 3mL)を加え、反応液を室温にて12時間撹拌した。反応液に氷冷下にて水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:2～1:1)で精製し、メタンスルホン酸(R)－3－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－4－メタンスルホニルオキシ－ブチルエステル(11. 4g)を得た。

^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1. 01(9H, s), 1. 91(2H, dt, J=6. 1, 6. 1Hz), 3. 00(3H, s), 3. 06(3H, s), 3. 99－4. 12(3H, m), 4. 15－4. 29(2H, m), 7. 41－7. 51(6H, m), 7. 61－7. 66(4H, m).

[0501] 工程3

工程2で得られた、メタンスルホン酸(R)－3－((tert－ブチルジフェニルシラニル)－オキシ)－4－メタンスルホニルオキシ－ブチルエステル(10. 9g)のN, N－ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、臭化リチウム(5. 7g)を加え、混合液を105℃にて2

時間撹拌した。反応液に氷冷下にて水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をトルエンで共沸させて、((R)－3－ブロモ－1－ブロモメチル－プロポキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(10.3g)を粗生成物として得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.09(9H, s), 2.16－2.26(2H, m), 3.27(2H, d, J=4.9Hz), 3.42(2H, t, J=7.0Hz), 4.01－4.06(1H, m), 7.38－7.49(6H, m), 7.67－7.73(4H, m).

[0502] 工程4

工程3で得られた、粗((R)－3－ブロモ－1－ブロモメチル－プロポキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(10.3g)から、実施例7の工程1から2と同様にして(2P, 5R)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－6－オキソ－スピロ[4.5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(1.65g)を粗生成物として得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.06(9H, s), 1.47－2.22(12H, m), 3.67－3.71(0.5H, m), 3.73(3H, s), 4.44－4.49(1H, m), 7.35－7.45(6H, m), 7.62－7.71(4H, m), 12.27(0.5H, s).

[0503] 工程5

工程4で得られた、粗(2P, 5R)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－6－オキソ－スピロ[4.5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(1.65g)のトルエン(1.6mL)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(5mL)及びトリエチルシラン(0.52mL)を加え、混合液を氷冷下にて3時間撹拌した。次いで、反応液に炭酸カリウム(4.95g)の水(20mL)溶液を滴下し、混合液を氷冷下にて10分間撹拌した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮し、(2P, 5R)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－6－ヒドロキシ－スピロ[4.5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(1.76g)を粗生成物として得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.06(9H, s), 1.21－2.04(13H, m), 3.50－3.73(2H, m), 3.69(3H, s), 4.27－4.39(1H, m), 7.35－7.44(6H, m), 7.64－7.69(4H, m).

[0504] 工程6

工程5で得られた、粗(2P, 5P)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－6－ヒドロキシ－スピロ[4. 5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(1. 76g)のピリジン(5mL)溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド(0. 25mL)を加え、混合液を室温にて15時間撹拌した。次いで、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させた。この溶液に1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ－7－エン(0. 33mL)を加え、混合液を70℃にて3. 5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:30～1:25)で精製し、(2P, 5P)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－カルボン酸メチルエステル(0. 615g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 06(9H, s), 1. 46－1. 54(1H, m), 1. 61－1. 85(8H, m), 2. 19－2. 23(2H, m), 2. 37(1H, s), 3. 70(3H, s), 4. 33(1H, tt, J＝5. 8, 3. 9Hz), 6. 60(1H, t, J＝1. 7Hz), 7. 35－7. 46(6H, m), 7. 64－7. 68(4H, m).

[0505] 工程7

工程6で得られた、(2P, 5P)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－カルボン酸メチルエステル(615mg)のトルエン(7mL)溶液に、氷冷下ナトリウム水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウム(65%トルエン溶液;436mg)を滴下し、混合液を氷冷下にて0. 5時間撹拌した。反応液に1Mロッシェル塩水溶液(10mL)を滴下し、室温にて2時間撹拌した後トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:6～1:5)で精製し、[(2P, 5R)－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イル]－メタノール(539mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 06(9H, s), 1. 13－1. 23(1H, m), 1. 35－1. 43(1H, m), 1. 62－1. 86(3H, m), 1. 93－1. 98(2H, m), 3. 94(2H, d, J＝4.

2Hz), 4. 34(1H, tt, J=5. 1, 5. 1Hz), 5. 32(1H, s), 7. 35−7. 45(6H, m), 7. 65−7. 69(4H, m).

[0506] 工程8

工程7で得られた、[(2R, 5R)−2−(tert−ブチルジフェニルシラニルオキシ)−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イル]−メタノール(529mg)から、実施例7の工程7と同様にして(3S)−3−{4−[(2R, 5R)−2−(tert−ブチルジフェニルシラニルオキシ)−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ]−フェニル}−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(733mg)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ :1. 06(9H, s), 1. 37−1. 44(1H, m), 1. 64−1. 81(9H, m), 1. 83(3H, d, J=2. 6Hz), 2. 00−2. 05(2H, m), 2. 65(1H, dd, J=15. 2, 6. 8Hz), 2. 75(1H, dd, J=15. 2, 8. 3Hz), 3. 67(3H, s), 4. 02−4. 08(1H, m), 4. 28(2H, s), 4. 32−4. 37(1H, m), 5. 44(1H, s), 6. 83(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 25(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 35−7. 45(6H, m), 7. 65−7. 69(4H, m).

[0507] 工程9

工程8で得られた、(3S)−3−{4−[(2R, 5R)−2−(tert−ブチルジフェニルシラニルオキシ)−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ]−フェニル}−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(733mg)のテトラヒドロフラン(3. 7mL)溶液に、テトラn−ブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液;2. 97mL)を加え、混合液を室温にて17時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:3)で精製し、(3S)−3−[4−((2R, 5R)−2−ヒドロキシ−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(395mg)を得た。

^{1}H−NMR(DMSO−d_6) δ :1. 34−1. 42(2H, m), 1. 47−1. 63(6H, m), 1. 65−1. 71(1H, m), 1. 77(3H, d, J=2. 6Hz), 1. 80−1. 89(1H, m), 1. 92−1. 97(2H, m), 2. 68(2H, d, J=7. 9Hz), 3. 56(3H, s), 3. 92−4. 00(1H, m), 4. 12−4. 20(1H, m), 4. 31(2H, s), 4. 49(1H, d, J=3. 7Hz), 5

. 57(1H, s), 6. 36(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 24(2H, d, J=8. 6Hz).

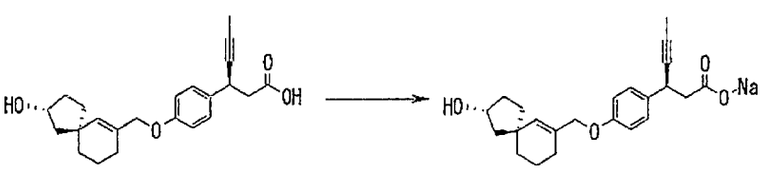
[0508] 工程10

工程9で得られた、(3S)－3－[4－((2R, 5R)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(75mg)から、実施例1の工程9と同様にして(3S)－3－[4－((2R, 5R)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(71mg)を得た。立体構造はNMRスペクトル(NOESY、HSQC)により決定した。

[0509] 実施例105

(3S)－3－[4－((2R, 5R)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩の製造

[化89]

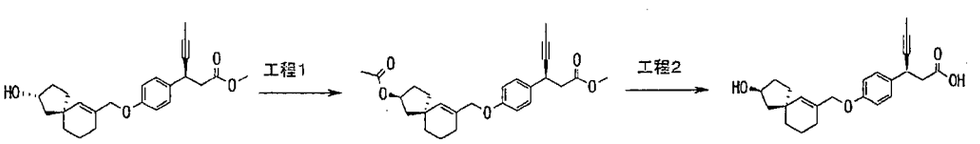


[0510] 実施例104で得られた化合物より実施例97と同様にして目的の化合物を得た。

[0511] 実施例106

(3S)－3－[4－((2S, 5R)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化90]



[0512] 工程1

実施例104の工程9と同様にして得られた、(3S)－3－[4－((2R, 5R)－2－ヒドロキシースピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸メチルエステル(133mg)のテトラヒドロフラン(1. 5mL)溶液に氷冷下トリフェニルホスフィン(119mg)、酢酸(0. 03mL)、及びアゾジカルボン酸ジメチル(0. 16

3mL)を順次加え、混合液を室温にて16時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:5)で精製して、(3S)−3−[4−((2S, 5R)−2−アセトキシ−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(107mg)を得た。

^{1}H−NMR(DMSO−d_6) δ:1. 41−1. 70(8H, m), 1. 77(3H, d, J=2. 6Hz), 1. 84−1. 91(1H, m), 1. 94−1. 98(5H, m), 1. 99−2. 07(1H, m), 2. 68(2H, d, J=7. 9Hz), 3. 56(3H, s), 3. 93−4. 00(1H, m), 4. 34(2H, s), 5. 04−5. 10(1H, m), 5. 66(1H, s), 6. 87(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 24(2H, d, J=8. 6Hz).

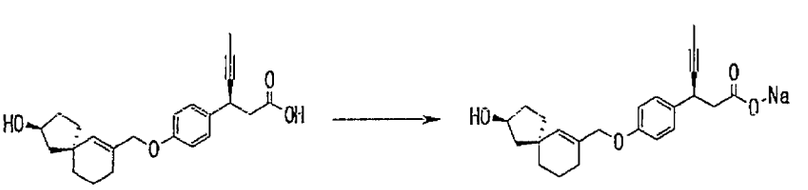
[0513] 工程2

工程1で得られた、(3S)−3−[4−((2S, 5R)−2−アセトキシ−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸メチルエステル(107mg)のメタノール(0. 65mL)−テトラヒドロフラン(0. 65mL)混合溶液に氷冷下にて2規定水酸化ナトリウム水溶液(0. 23mL)を加え、混合液を室温にて終夜撹拌した。反応液に2規定塩酸水溶液(0. 23mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸:メタノール:クロロホルム(容量比)=0. 1:1:20)で精製して、(3S)−3−[4−((2S, 5R)−2−ヒドロキシ−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(79mg)を得た。立体構造はNMRスペクトル(NOESY、HSQC)により決定した。

[0514] 実施例107

(3S)−3−[4−((2S, 5R)−2−ヒドロキシ−スピロ[4. 5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸 ナトリウム塩の製造

[化91]

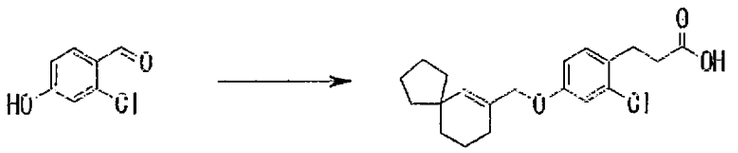


[0515] 実施例106で得られた化合物より実施例97と同様にして目的の化合物を得た。

[0516] 実施例108

3－[2－クロロ－4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化92]

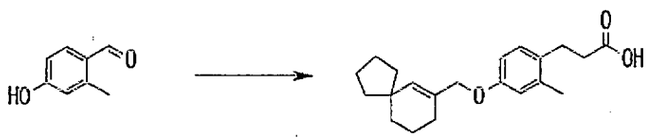


[0517] 2－クロロ－4－ヒドロキシベンズアルデヒド(250mg)から、実施例110の工程2及び工程4から6と同様にして3－[2－クロロ－4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(75mg)を得た。

[0518] 実施例109

3－[2－メチル－4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化93]

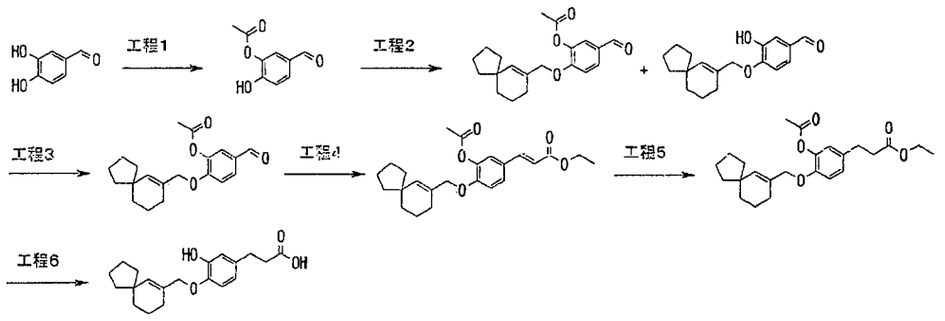


[0519] 4－ヒドロキシ－2－メチルベンズアルデヒド(507mg)から、実施例110の工程2及び工程4から6と同様にして3－[2－メチル－4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(107mg)を得た。

[0520] 実施例110

3－[3－ヒドロキシ－4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化94]



[0521] 工程1

3, 4－ジヒドロキシベンズアルデヒド(5. 0g)のN, N－ジメチルホルムアミド(36mL)溶液に、氷冷下にて60%水素化ナトリウム(1. 45g)を加え、反応液を室温にて10分間撹拌したのち、無水酢酸(3. 6mL)を加え、反応液を室温にて1時間撹拌した。反応液に氷冷下2規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:2～1:1)で精製し、酢酸5－ホルミル－2－ヒドロキシフェニルエステル(4. 9g)を得た。

^{1}H－NMR(acetone－d$_6$) δ :2. 29(3H, s), 7. 13(1H, d, J＝8. 4Hz), 7. 61(1H, d, J＝2. 1Hz), 7. 70(1H, dd, J＝8. 4, 2. 1Hz), 9. 35(1H, brs), 9. 85(1H, s).

[0522] 工程2

工程1で得られた、酢酸5－ホルミル－2－ヒドロキシフェニルエステル(2. 1g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、氷冷下にてトリフェニルホスフィン(4. 3g)、実施例7の工程6と同様にして得られたスピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－メタノール(3. 55g)、及び1, 1'－アゾビス(N, N－ジメチルホルムアミド)(2. 3g)を順次加え、反応液を室温にて1. 5時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:9～1:6)で精製し、酢酸5－ホルミル－2－(スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニルエステル及び3－ヒドロキシ－4－(スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－ベンズアルデヒドの混合物(1. 8g)を得た。

^{1}H－NMR(3－ヒドロキシ－4－(スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－

ベンズアルデヒド、$CDCl_3$) δ:1.45−1.50(6H, m), 1.63−1.70(6H, m), 2.04(2H, t, J=5.7Hz), 4.54(2H, s), 5.64(1H, s), 5.79(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.41(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 9.85(1H, s).

[0523] 工程3

工程2で得られた、酢酸5−ホルミル−2−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニルエステル及び3−ヒドロキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−ベンズアルデヒドの混合物(1.7g)のクロロホルム(9mL)溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン(1.7mL)及び塩化アセチル(0.4mL)を加え、反応液を氷冷下にて1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:19~1:9)で精製し、酢酸5−ホルミル−2−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニルエステル(1.59g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:1.46−1.49(6H, m), 1.63−1.71(6H, m), 1.99(2H, t, J=5.7Hz), 2.33(3H, s), 4.48(2H, s), 5.61(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 7.59(1H, d, J=2.1Hz), 7.73(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 9.87(1H, s).

[0524] 工程4

60%水素化ナトリウム(0.113g)のテトラヒドロフラン(11.5mL)溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷下にてジエチルホスホノ酢酸エチル(0.64mL)を加え、氷冷下にて10分間撹拌した。この溶液に、工程3で得られた酢酸5−ホルミル−2−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニルエステル(0.75g)のテトラヒドロフラン(3.8mL)溶液を加え、室温にて10分間撹拌した。反応液に氷冷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン−酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:19~1:9)で精製し、(E)−3−[3−アセトキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−アクリル酸エチル(0.9g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:1.28−1.38(3H, m), 1.43−1.53(6H, m), 1.60−1.69(6H, m), 1.99(2H, t, J=6.0Hz), 2.32(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.2Hz), 4.42(2H, s), 5.58(1H, s), 6.29(1H, d, J=16.0Hz), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, d, J=2.1Hz), 7.34(1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 7.60(1H, d, J=16.0Hz).

[0525] 工程5

工程4で得られた、(E)−3−[3−アセトキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−アクリル酸エチル(0.43g)の酢酸エチル(8mL)溶液に、10%パラジウム炭素(86mg)及びジフェニルスルフィドの0.1M酢酸エチル溶液(1.08mL)を加え、加圧(0.4MPa)水素雰囲気下室温にて6時間撹拌した。反応液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン−酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:19~1:9)で精製し、3−[3−アセトキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチル(0.332g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.44−1.51(6H, m), 1.62−1.68(6H, m), 1.99(2H, t, J=5.8Hz), 2.30(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.8Hz), 2.89(2H, t, J=7.8Hz), 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 4.35(2H, s), 5.56(1H, s), 6.89(2H, t, J=4.1Hz), 7.00(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz).

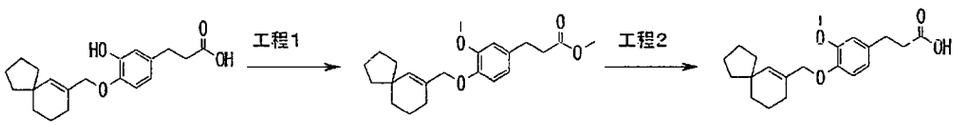
[0526] 工程6

工程5で得られた、3−[3−アセトキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸エチル(100mg)を、実施例1の工程9と同様にして、3−[3−ヒドロキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸(51mg)を得た。

[0527] 実施例111

3−[3−メトキシ−4−(スピロ[4.5]デカ−6−エン−7−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸の製造

[化95]



[0528] 工程1

実施例110と同様にして得られた、3－[3－ヒドロキシ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(138mg)のN,N－ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、ヨウ化メチル(0.082mL)及び炭酸カリウム(0.30mg)を加え、混合液を室温にて16時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:40～1:10)で精製し、3－[3－メトキシ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸メチル(176mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.43－1.47(6H, m), 1.61－1.68(6H, m), 2.04－2.09(2H, m), 2.60－2.64(2H, m), 2.90(2H, t, J＝7.9Hz), 3.68(3H, s), 3.85(3H, s), 4.42(2H, s), 5.56(1H, s), 6.69(1H, dd, J＝8.1, 2.1Hz), 6.72(1H, d, J＝2.1Hz), 6.82(1H, d, J＝8.1Hz).

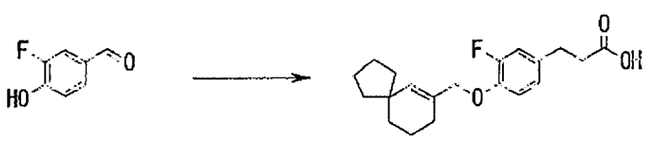
[0529] 工程2

工程1で得られた、3－[3－メトキシ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸メチル(176mg)を、実施例1の工程9と同様の条件で反応させて、3－[3－メトキシ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(159mg)を得た。

[0530] 実施例112

3－[3－フルオロ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化96]

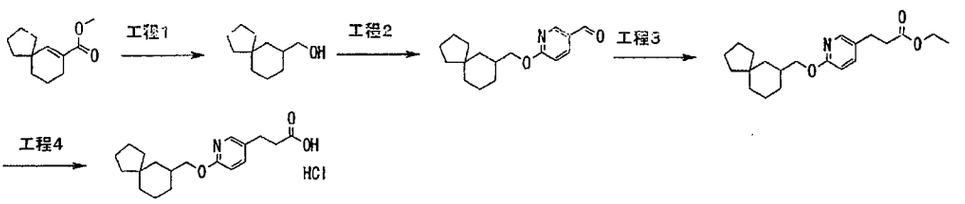


[0531] 3－フルオロ－4－ヒドロキシベンズアルデヒド(500mg)から、実施例110の工程2及び工程4から6と同様にして3－[3－フルオロ－4－(スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(80mg)を得た。

[0532] 実施例113

3－[6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－イル]－プロピオン酸塩酸塩の製造

[化97]



[0533] 工程1

実施例7の工程5と同様にして得られた、スピロ[4.5]デカ－6－エン－7－カルボン酸メチルエステル(4.5g)のテトラヒドロフラン(45mL)溶液に、5%パラジウム炭素(0.5g)を加え、加圧(0.4MPa)水素雰囲気下室温にて17時間撹拌した。反応液をセライトを通して濾過し、テトラヒドロフラン(50mL)で洗浄した。この溶液に1M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(70mL)をアルゴン雰囲気下－70℃にて滴下し、反応液を撹拌しながら1.5時間かけて－20℃に昇温した。反応液に2規定塩酸水溶液を加えて室温に昇温し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:9)で精製し、スピロ[4.5]デカ－7－イル－メタノール(3.6g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.84(1H, qd, J＝12.6, 4.2Hz), 0.92(1H, t, J＝12.6Hz), 1.15(1H, td, J＝12.6, 4.2Hz), 1.27(1H, t, J＝4.2Hz), 1.31－1.67(13H, m), 1.71－1.78(1H, m), 3.42(2H, t, J＝6.0Hz).

[0534] 工程2

酢酸パラジウム(II)(135mg)、2－(ジ－tert－ブチルホスフィノ)－1,1'－ビナフチル(473mg)、及び炭酸セシウム(3.9g)の混合物にトルエン(15mL)を加え、ア

ルゴン雰囲気下室温にて10分間撹拌した。この反応液に工程1で得られた、スピロ[4.5]デカ－7－イル－メタノール(1.0g)及び6－ブロモピリジン－3－カルボキシアルデヒド(1.1g)を加え、混合液を90℃にて1.5時間撹拌した。反応液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:49～1:9)で精製し、6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－カルボキシアルデヒド(0.313g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.95－1.23(4H, m), 1.32－1.52(4H, m), 1.55－1.68(9H, m), 1.82－1.97(2H, m), 4.19(2H, d, J=6.4Hz), 6.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.05(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 8.60(1H, dd, J=2.3, 0.6Hz), 9.94(1H, d, J=0.6Hz).

[0535] 工程3

工程2で得られた、6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－カルボキシアルデヒド(0.313g)を、実施例110の工程4及び5と同様の条件で反応させて、3－[6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－イル]－プロピオン酸エチル(36mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.90－1.03(4H, m), 1.15－1.31(3H, m), 1.38－1.50(7H, m), 1.56－1.67(9H, m), 1.83－1.93(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.7Hz), 2.87(2H, t, J=7.7Hz), 4.03(2H, d, J=6.3Hz), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 6.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, dd, J=8.6, 2.5Hz), 7.98(1H, d, J=2.4Hz).

[0536] 工程4

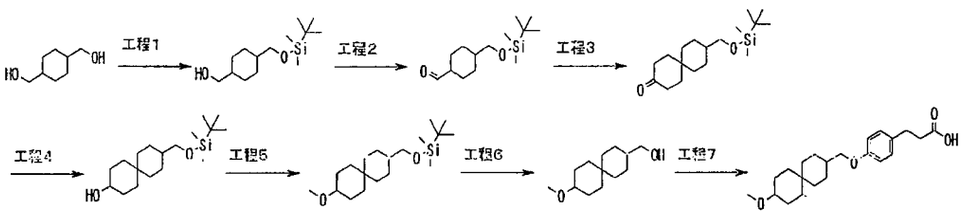
工程3で得られた、3－[6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－イル]－プロピオン酸エチル(36mg)のテトラヒドロフラン(0.36mL)－エタノール(0.36mL)混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.21mL)を加え、反応液を室温にて1.5時間撹拌した。次いで、反応液に1規定塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣を塩化水素の1,4－ジオキサン溶液(4M、0.5mL)に溶かし、撹拌しながらヘキサン(0.5mL)を加えた。得られた固体を濾取後、乾燥し、3－[6－(スピロ[4.5]デカ－7－イルメト

キシ)－ピリジン－3－イル]－プロピオン酸 塩酸塩(33mg)を得た。

[0537] 実施例114

3－[4－(9－メトキシ－スピロ[5.5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化98]



[0538] 工程1

シクロヘキサン－1,4－ジメタノール(10.0g)のN,N－ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、tert－ブチルジメチルクロロシラン(8.9g)及びイミダゾール(9.5g)を順次加え、反応液を室温にて16時間撹拌した。反応液に氷と飽和臭化リチウム水溶液とを加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和臭化リチウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:9～2:3)で精製し、[4－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－シクロヘキシル]－メタノール(8.7g)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.04(6H, s), 0.85－1.05(3H, m), 0.89(9H, s), 1.21－1.31(2H, m), 1.33－1.56(3.4H, m), 1.61－1.72(0.6H, m), 1.82(2H, d, J＝10.4Hz), 3.41(1.4H, d, J＝6.7Hz), 3.47(2H, q, J＝6.3Hz), 3.55(0.6H, dd, J＝6.7, 5.8Hz).

[0539] 工程2

工程1で得られた、[4－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－シクロヘキシル]－メタノール(8.5g)のクロロホルム(85mL)溶液に氷冷下1,1,1－トリス(アセチルオキシ)－1,1－ジヒドロ－1,2－ベンゾヨウドキソル－3－(1H)－オン(Dess－Martinペルヨージナン;15.3g)を加え、混合液を氷冷下にて2.5時間撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液とを加え、セライトを用いて濾過したのち酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥

及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:19~1:9)で精製し、4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド(6.9g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.06(6H, s), 0.85-0.93(9H, m), 0.93-1.09(2H, m), 1.23-1.33(1H, m), 1.40-1.69(3H, m), 1.88-1.92(2H, m), 2.00-2.04(1H, m), 2.09-2.22(1H, m), 3.38-3.44(2H, m), 9.63(0.5H, d, J=1.6Hz), 9.71(0.5H, s).

[0540] 工程3

工程2で得られた、4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド(1.16g)から、実施例1の工程1から2と同様にして9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-スピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(1.5g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.04(6H, s), 0.90(9H, s), 1.12(2H, qd, J=12.8, 3.4Hz), 1.25(2H, td, J=12.8, 3.4Hz), 1.43-1.54(1H, m), 1.61-1.67(4H, m), 1.73-1.79(4H, m), 2.28(2H, t, J=7.0Hz), 2.35(2H, t, J=7.0Hz), 3.45(2H, d, J=6.3Hz).

[0541] 工程4

工程3で得られた、9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-スピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(1.5g)のメタノール(24mL)溶液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(0.17g)を加え、反応液を氷冷下にて0.5時間撹拌した。反応液に飽和クエン酸水溶液を加え減圧濃縮したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:19~1:4)で精製し、9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-スピロ[5.5]ウンデカン-3-オール(0.47g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.01(6H, s), 0.84(9H, s), 0.87-1.21(7H, m), 1.29-1.55(5H, m), 1.65-1.73(3H, m), 1.80-1.90(2H, m), 3.38(2H, d, J=6.2Hz), 3.57-3.61(1H, m).

[0542] 工程5

工程4で得られた、9－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－スピロ[5.5]ウンデカン－3－オール(309mg)のN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、氷冷下にて60%水素化ナトリウム(60mg)を加え、反応液を室温にて5分間撹拌した。反応液にヨードメタン(0.19mL)を加え、室温にて15分間撹拌した。反応液に60%水素化ナトリウム(120mg)、及びヨードメタン(0.38mL)を追加し、室温にて15分間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を氷冷下にて加えジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を乾燥後濃縮して、tert－ブチル－(9－メトキシスピロ[5.5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－ジメチルシラン(393mg)を粗生成物として得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.04(6H, s), 0.90(9H, s), 0.95－1.20(8H, m), 1.27－1.58(4H, m), 1.72－1.87(5H, m), 3.12－3.18(1H, m), 3.34(3H, s), 3.42(2H, d, J=6.5Hz).

[0543] 工程6

工程5で得られた、粗tert－ブチル－(9－メトキシスピロ[5.5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－ジメチルシラン(393mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下にてテトラn－ブチルアンモニウムフルオリドの1Mテトラヒドロフラン溶液(3mL)を加え、反応液を室温にて1.5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:19～1:4)で精製し、(9－メトキシスピロ[5.5]ウンデカ－3－イル)メタノール(217mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:0.94－1.51(4H, m), 1.56(4H, m), 1.70－1.89(7H, m), 3.12－3.18(1H, m), 3.33(3H, s), 3.47(2H, d, J=6.0Hz).

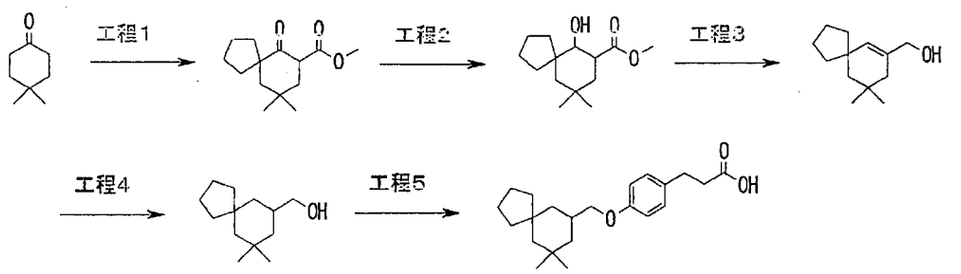
[0544] 工程7

工程6で得られた、(9－メトキシスピロ[5.5]ウンデカ－3－イル)メタノール(208mg)から、実施例21の工程8から9と同様にして、3－[4－(9－メトキシ－スピロ[5.5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(109mg)を得た。

[0545] 実施例115

3－[4－(9,9－ジメチル－スピロ[4.5]デカ－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化99]



[0546] 工程1

4, 4－ジメチルシクロヘキサノン(300mg)から、実施例7の工程1から2と同様にして9, 9－ジメチル－6－オキソースピロ[4. 5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(461mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 96(4. 2H, s), 1. 02(0. 9H, s), 1. 21(0. 9H, s), 1. 49－1. 89(8H, m), 2. 01－2. 07(4H, m), 3. 74(3H, s), 3. 78(0. 3H, dd, J＝13. 9, 5. 3Hz), 12. 46(0. 7H, s).

[0547] 工程2

工程1で得られた、9, 9－ジメチル－6－オキソースピロ[4. 5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(450mg)のメタノール(4. 5mL)溶液に、塩化カルシウム2水和物(417mg)を加え、氷冷下にて15分間撹拌した。次いで、反応液に水素化ホウ素ナトリウム(90mg)を3回に分けて加え、反応液を氷冷下にて1. 5時間撹拌した。反応液に2規定塩酸水溶液、トルエン、及び飽和食塩水を順次加え、混合液を5分間撹拌した後水層を分離した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(容量比)＝1:19~1:6)で精製し、6－ヒドロキシ－9, 9－ジメチルースピロ[4. 5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(341mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 91－1. 02(6H, m), 1. 18－1. 72(8H, m), 1. 73－2. 01(4H, m), 2. 44(0. 6H, d, J＝4. 4Hz), 2. 63(0. 6H, ddd, J＝13. 6, 10. 1, 3. 0Hz), 2. 76(0. 4H, dq, J＝13. 5, 1. 8Hz), 2. 89(0. 4H, d, J＝2. 6Hz), 3. 62(0. 6H, dd, J＝10. 6, 4. 1Hz), 3. 69(0. 4H, s), 3. 72(3H, s).

[0548] 工程3

工程2で得られた、6－ヒドロキシ－9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカン－7－カルボン酸メチルエステル(330mg)から、実施例104の工程6と同様にして(9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イル)－メタノール(243mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 96(6H, s), 1. 49－1. 54(4H, m), 1. 56(2H, s), 1. 62－1. 70(4H, m), 1. 78(2H, s), 3. 99(2H, d, J=4. 9Hz), 5. 50(1H, s).

[0549] 工程4

工程3で得られた、(9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカ－6－エン－7－イル)－メタノール(199mg)から、実施例22の工程5と同様にして(9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカ－7－イル)－メタノール(169mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :0. 90(3H, s), 0. 96(3H, s), 1. 23－1. 57(10H, m), 1. 57－1. 69(4H, m), 1. 69－1. 81(1H, m), 3. 45(2H, d, J=4. 4Hz).

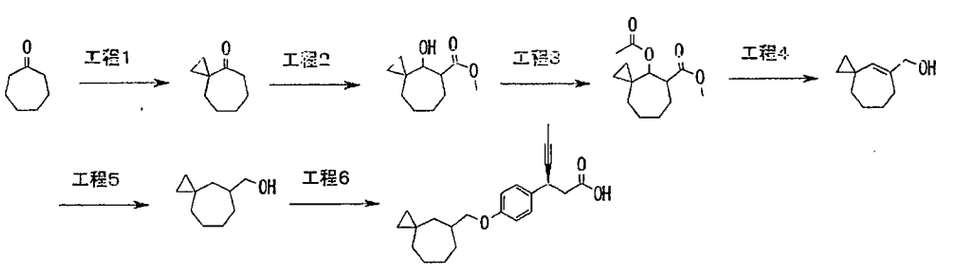
[0550] 工程5

工程4で得られた、(9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカ－7－イル)－メタノール(100mg)から、実施例21の工程8から9と同様にして3－[4－(9, 9－ジメチル－スピロ[4. 5]デカ－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(129mg)を得た。

[0551] 実施例116

(3S)－3－[4－(スピロ[2. 6]ノナ－5－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸の製造

[化100]



[0552] 工程1

カリウムtert－ブトキシド(3. 43g)のtert－ブタノール(32mL)懸濁液に窒素雰囲

気下撹拌しながらシクロヘプタノン(1.9mL)を加え、混合液を室温にて0.5時間撹拌した。次いで反応液に(2-クロロエチル)-ジメチルスルホニウムヨージド(3.7g)を3回に分けて1.6時間かけて加え、混合液を室温にて16.5時間撹拌した。反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:ヘキサン(容量比)=1:15)で精製し、スピロ[2.6]ノナン-4-オン(1.40g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.67(2H, ddd, J=3.4, 3.4, 3.4Hz), 1.24(2H, ddd, J=3.4, 3.4, 3.4Hz), 1.66-1.73(6H, m), 1.73-1.78(2H, m), 2.63-2.66(2H, m).

[0553] 工程2

工程1で得られた、スピロ[2.6]ノナン-4-オン(1.40g)から、実施例7の工程2及び実施例115の工程2と同様にして4-ヒドロキシ-スピロ[2.6]ノナン-5-カルボン酸メチルエステル(1.47g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.31-0.44(3H, m), 0.57-0.63(1H, m), 0.74-0.80(1H, m), 1.55-1.71(3H, m), 1.77-1.84(2H, m), 2.08-2.25(2H, m), 2.66(1H, dt, J=11.1, 2.2Hz), 2.71(1H, d, J=2.2Hz), 3.22(1H, s), 3.69(3H, s).

[0554] 工程3

工程2で得られた、4-ヒドロキシ-スピロ[2.6]ノナン-5-カルボン酸メチルエステル(0.899g)のクロロホルム(18mL)溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷下にてトリエチルアミン(6.33mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.11g)、及び無水酢酸(2.15mL)を順次加え、混合液を室温にて3.5時間撹拌した。反応液を氷冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:ヘキサン(容量比)=1:9)で精製し、4-アセトキシ-スピロ[2.6]ノナン-5-カルボン酸メチルエステル(1.06g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.35-0.40(1H, m), 0.43-0.48(1H, m), 0.50-0.55(1H, m), 0.72-0.77(1H, m), 0.82-0.89(1H, m), 1.55-1.

74(3H, m), 1.77−1.85(1H, m), 1.87−1.95(1H, m), 1.97−2.15(2H, m), 2.07(3H, s), 2.73(1H, dq, J=11.2, 1.8Hz), 3.63(3H, s), 4.64(1H, t, J=0.9Hz).

[0555] 工程4

工程3で得られた、4−アセトキシ−スピロ[2.6]ノナン−5−カルボン酸メチルエステル(1.06g)のトルエン(11mL)溶液に1,8−ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ−7−エン(3.3mL)を加え、反応液を120℃にて5.5時間撹拌した。氷冷後、反応液に水(25mL)と1規定塩酸水溶液(25mL)とを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:ヘキサン(容量比)=1:20)で精製しスピロ[2.6]ノナ−4−エン−5−イル−メタノール(0.32g)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:0.49−0.57(4H, m), 1.27(1H, brs), 1.46(2H, t, J=5.7Hz), 1.65−1.75(4H, m), 2.22(2H, dd, J=6.8, 4.1Hz), 3.95(2H, s), 5.24(1H, s).

[0556] 工程5

工程4で得られた、スピロ[2.6]ノナ−4−エン−5−イル−メタノール(170mg)のエタノール(3.4mL)溶液に酸化白金(35mg)を加え、反応液を室温にて常圧水素雰囲気下2時間撹拌した。次いで、反応液をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)=1:7)で精製し、スピロ[2.6]ノナ−5−イル−メタノール(164mg)を得た。

^{1}H−NMR($CDCl_3$) δ:0.23−0.36(3.6H, m), 0.36−0.93(0.4H, m), 1.12−1.37(4H, m), 1.44−1.83(7H, m), 3.35−3.44(2H, m).

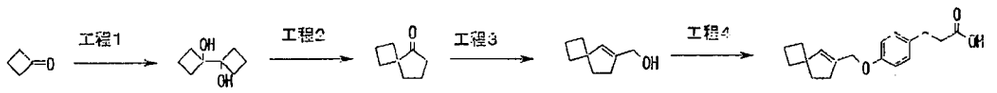
[0557] 工程6

工程5で得られた、スピロ[2.6]ノナ−5−イル−メタノール(100mg)から、実施例1の工程8から9と同様にして(3S)−3−[4−(スピロ[2.6]ノナ−5−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(157mg)を得た。

[0558] 実施例117

3－[4－(スピロ[3．4]オクター5－エン－6－イルオキシ)－フェニル]－プロピオン酸の製造

[化101]



[0559] 工程1

塩化リチウム(2．12g)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液にアルゴン雰囲気下ヨウ化サマリウム(II)(5．0g)を加え、混合液を室温にて15分間撹拌した。この反応液にシクロブタノン(325mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、混合液を室温にて1時間撹拌した。反応液に氷冷下飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン(容量比)＝1:19～3:2)で精製し、ビシクロブチル－1，1'－ジオール(399mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．58－1．71(2H，m)，1．93－2．07(6H，m)，2．15(2H，s)，2．27－2．37(4H，m)．

[0560] 工程2

工程1と同様にして得られた、ビシクロブチル－1，1'－ジオール(1．95g)に10%硫酸水溶液(20mL)を加え、混合液を90℃にて3時間撹拌した。反応液を氷冷しジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－ジエチルエーテル:ヘキサン(容量比)＝1:6)で精製し、スピロ[3．4]オクタン－5－オン(533mg)を得た。

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1．77－1．86(4H，m)，1．90－2．03(4H，m)，2．17(2H，t，J＝7．6Hz)，2．23－2．30(2H，m)．

[0561] 工程3

工程2で得られた、スピロ[3．4]オクタン－5－オン(545mg)から、実施例116の工程2から4と同様にしてスピロ[3．4]オクター5－エン－6－イル－メタノール(116mg)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1.77−1.90(2H, m), 1.92−2.10(6H, m), 2.30(2H, t, J=7.0Hz), 4.17(2H, s), 5.73(1H, s).

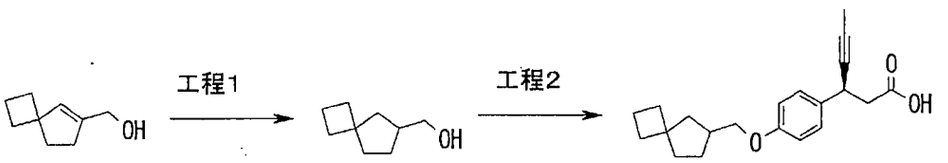
[0562] 工程4

工程3で得られた、スピロ[3.4]オクター5−エン−6−イル−メタノール(58mg)から、実施例21の工程8から9と同様にして3−[4−(スピロ[3.4]オクター5−エン−6−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸(108mg)を得た。

[0563] 実施例118

(3S)−3−[4−(スピロ[3.4]オクター6−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸の製造

[化102]



[0564] 工程1

実施例117の工程3で得られた、スピロ[3.4]オクター5−エン−6−イル−メタノール(50mg)から、実施例116の工程5と同様にして、スピロ[3.4]オクター6−イル−メタノール(53mg)を得た。

^{1}H−NMR(CDCl$_3$) δ:1.24−1.32(3H, m), 1.63(2H, t, J=7.2Hz), 1.70−1.79(1H, m), 1.79−1.91(7H, m), 2.08−2.20(1H, m), 3.49(2H, d, J=7.2Hz).

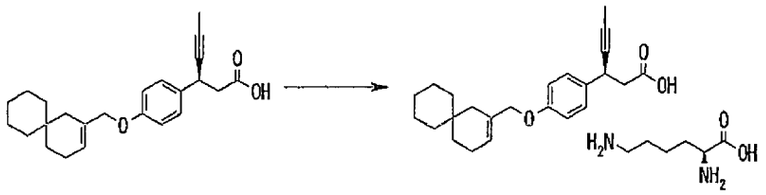
[0565] 工程2

工程1で得られた、スピロ[3.4]オクター6−イル−メタノール(50mg)から、実施例1の工程8から9と同様にして(3S)−3−[4−(スピロ[3.4]オクター6−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸(88mg)を得た。

[0566] 実施例119

(S)−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−2−エン−2−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸 L−リジン塩の製造

[化103]

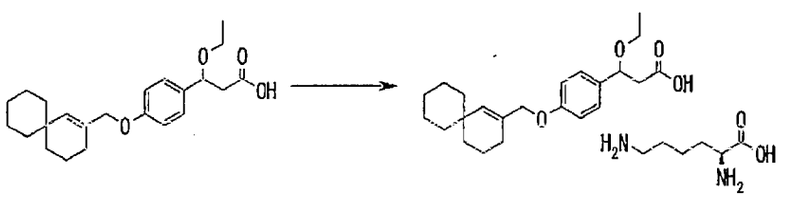


[0567] 実施例1と同様にして得られた、(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸(50mg)のN,N－ジメチルホルムアミド(0.75mL)－水(0.059mL)混合溶液に50℃にて50%L－リジン水溶液(0.032mL)を加え、混合液を室温まで徐々に冷却しながら終夜撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(S)－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 L－リジン塩(45mg)を得た。

[0568] 実施例120

(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸 L－リジン塩の製造

[化104]

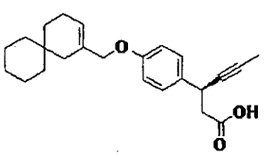
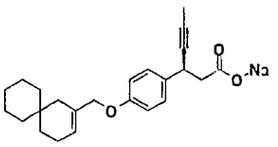
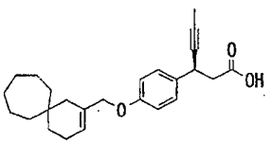
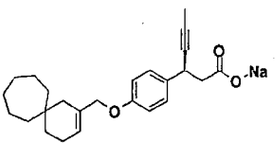
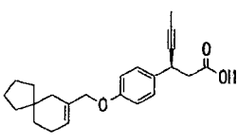
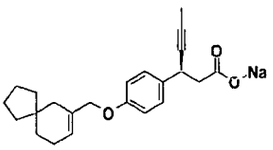
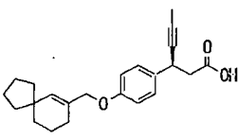


[0569] 実施例42と同様にして得られた、(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(50mg)のN,N－ジメチルホルムアミド(0.75mL)－水(0.044mL)混合溶液に50℃にて50%L－リジン水溶液(0.032mL)を加え、混合液を室温まで徐々に冷却しながら終夜撹拌した。析出した固体を濾取後、乾燥して(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5.5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸 L－リジン塩(52mg)を得た。

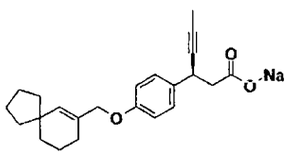
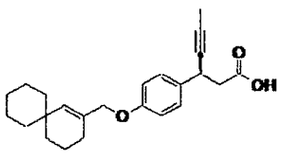
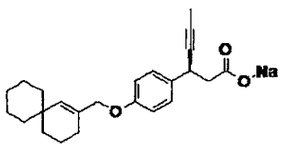
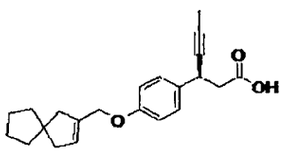
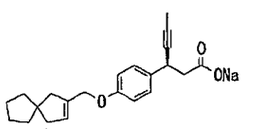
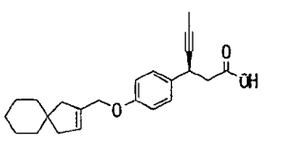
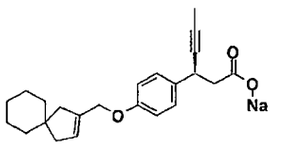
[0570] 実施例1～120で得られた化合物の構造式は表1～17に示す。表1～17中、フェニル基又はピリジル基で置換されたメチン基の炭素原子のキラリティを、ベンゼル位のキラリティと表示する。

実施例1～120で得られた化合物の化合物名は表13～26に、NMRデータは表27～38にそれぞれ示す。

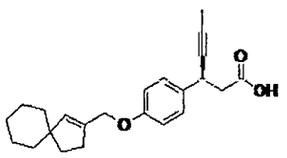
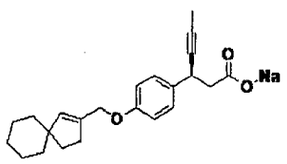
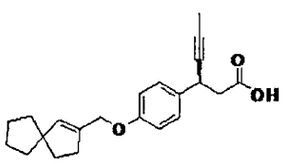
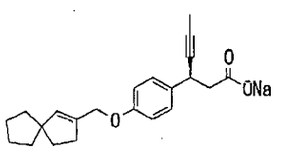
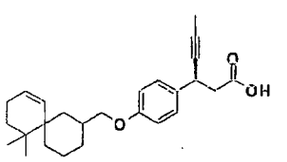
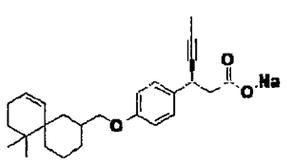
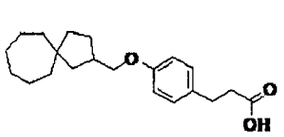
[0571] [表1]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
1		S体	−	−
2		S体	−	−
3		S体	−	−
4		S体	−	−
5		S体	−	−
6		S体	−	−
7		S体	−	−

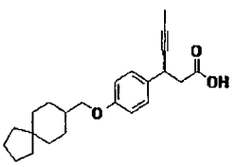
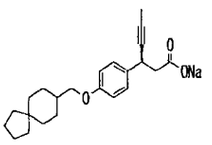
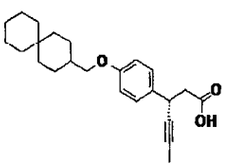
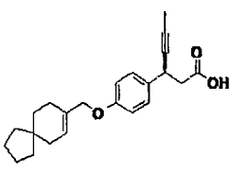
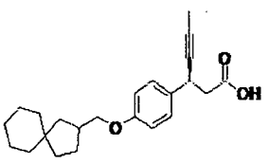
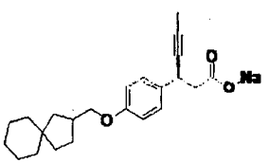
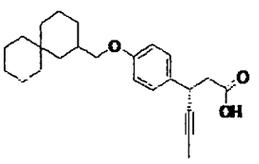
[0572] [表2]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
8		S体	−	−
9		S体	−	−
10		S体	−	−
11		S体	−	−
12		S体	−	−
13		S体	−	−
14		S体	−	−

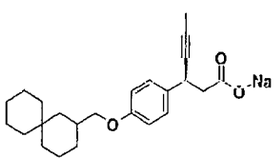
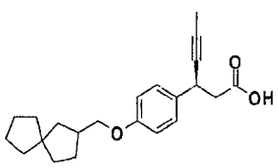
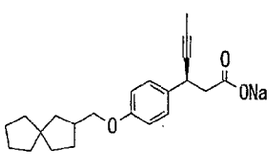
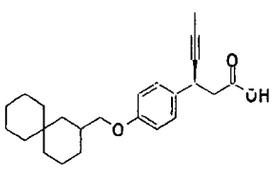
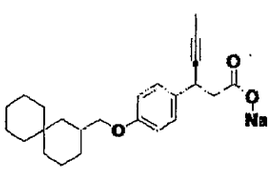
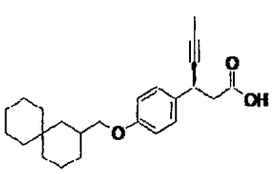
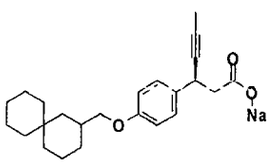
[0573] [表3]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
15		S体	−	−
16		S体	−	−
17		S体	−	−
18		S体	−	−
19		S体	ラセミ	スピロ環6位：ラセミ
20		S体	ラセミ	スピロ環6位：ラセミ
21		−	ラセミ	−

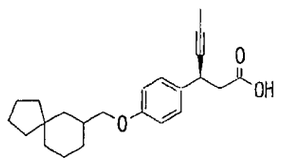
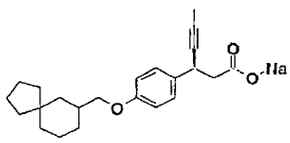
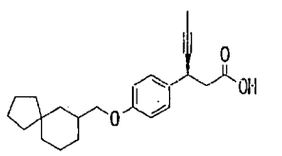
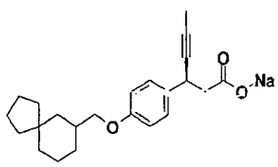
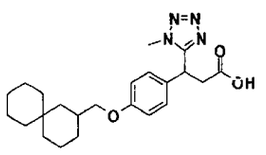
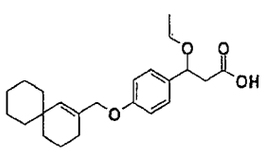
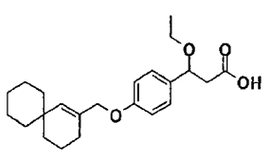
[0574] [表4]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
22		S体	−	−
23		S体	−	−
24		S体	−	−
25		S体	−	−
26		S体	ラセミ	−
27		S体	ラセミ	−
28		S体	ラセミ	−

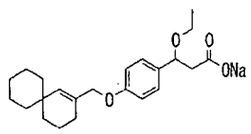
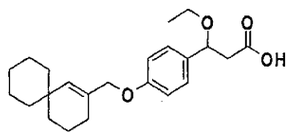
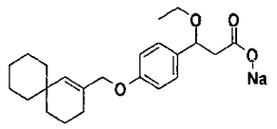
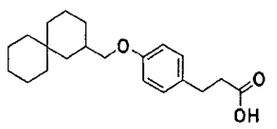
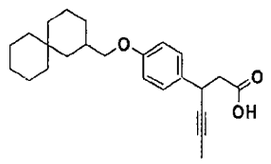
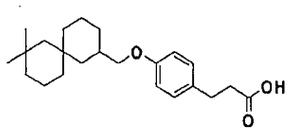
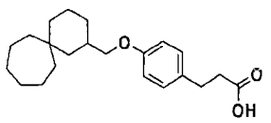
[0575] [表5]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
29		S体	ラセミ	−
30		S体	ラセミ	−
31		S体	ラセミ	−
32		S体	キラル：A	−
33		S体	キラル：A	−
34		S体	キラル：B	−
35		S体	キラル：B	−

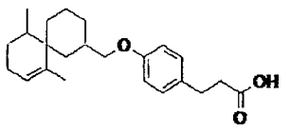
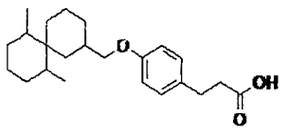
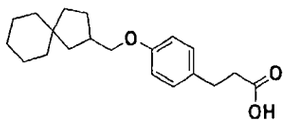
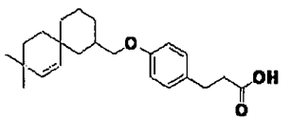
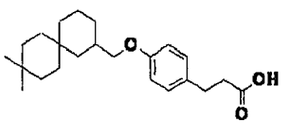
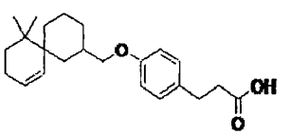
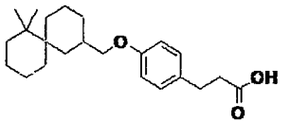
[0576] [表6]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
36		S体	キラル：A	−
37		S体	キラル：A	
38		S体	キラル：B	−
39		S体	キラル：B	−
40		ラセミ	ラセミ	−
41		ラセミ	−	−
42		(−) 体	−	−

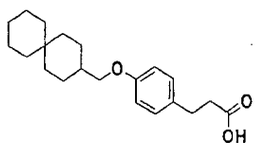
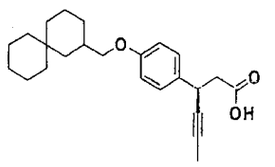
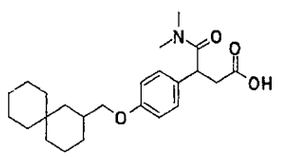
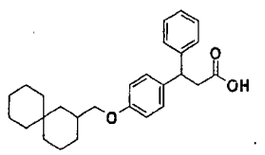
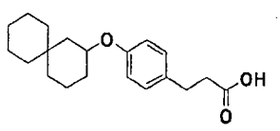
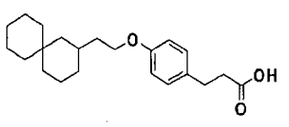
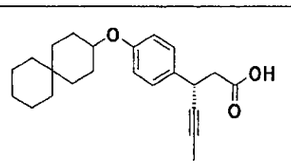
[0577] [表7]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
43		(−) 体	−	−
44		(+) 体	−	−
45		ラセミ	−	−
46		−	ラセミ	−
47		ラセミ	ラセミ	−
48		−	ラセミ	スピロ環6位：ラセミ
49		−	ラセミ	−

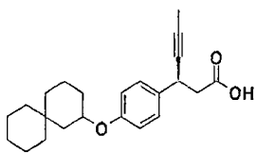
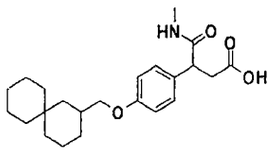
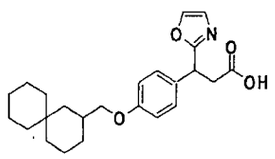
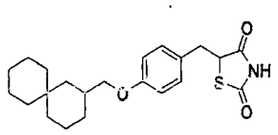
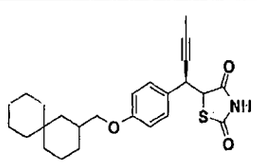
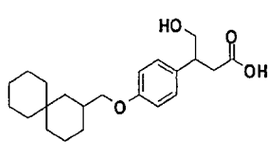
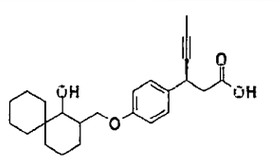
[0578] [表8]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
５０		－	ラセミ	スピロ環６位、１１位：ラセミ
５１		－	ラセミ	スピロ環７位、１１位：ラセミ
５２		－	ラセミ	－
５３		－	ラセミ	スピロ環６位：ラセミ
５４		－	ラセミ	－
５５		－	ラセミ	スピロ環６位：ラセミ
５６		－	ラセミ	スピロ環６位：ラセミ

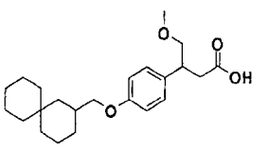
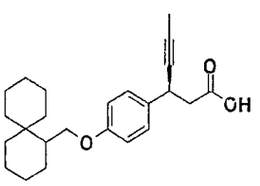
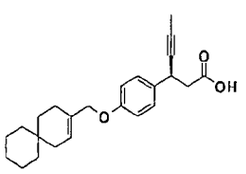
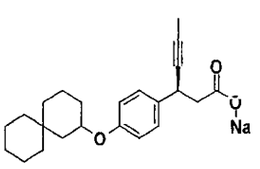
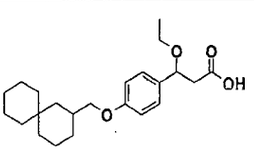
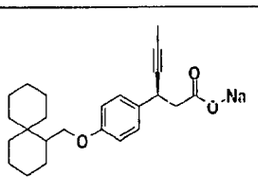
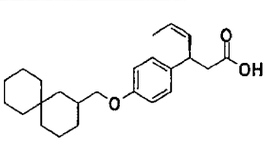
[0579] [表9]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
57		―	―	―
58		R体	ラセミ	―
59		ラセミ	ラセミ	―
60		ラセミ	ラセミ	―
61		―	ラセミ	―
62		―	ラセミ	―
63		S体	―	―

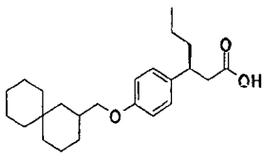
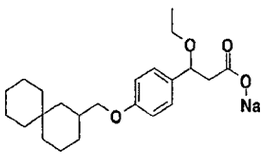
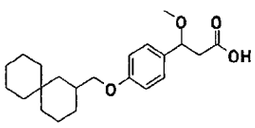
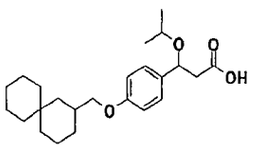
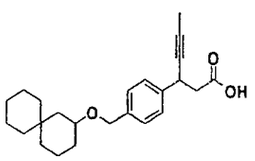
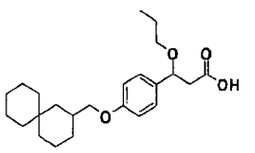
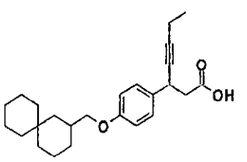
[0580] [表10]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
64		S体	ラセミ	−
65		ラセミ	ラセミ	−
66		ラセミ	ラセミ	−
67		−	ラセミ	チアゾリジンジオン−5位：ラセミ
68		S体	ラセミ	チアゾリジンジオン−5位：ラセミ
69		ラセミ	ラセミ	−
70		S体	ラセミ	スピロ環1，2−シス

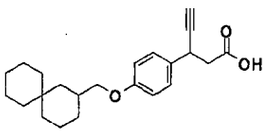
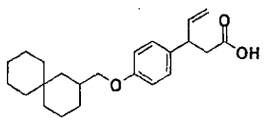
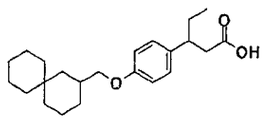
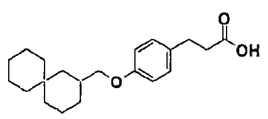
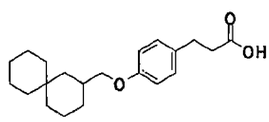
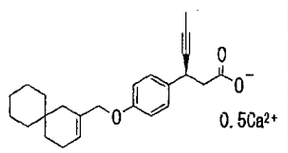
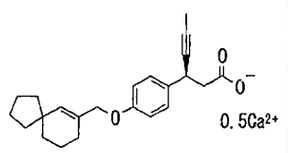
[0581] [表11]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
71		ラセミ	ラセミ	−
72		S体	ラセミ	−
73		S体	−	−
74		S体	ラセミ	−
75		ラセミ	ラセミ	−
76		S体	ラセミ	−
77		R体	ラセミ	−

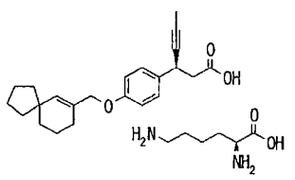
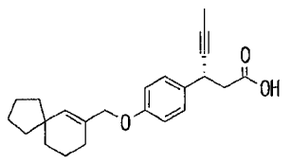
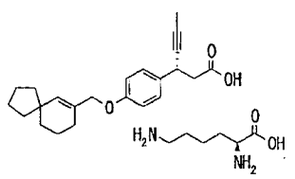
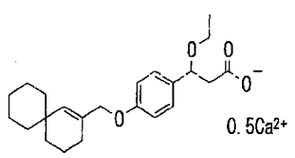
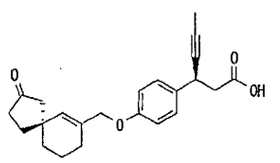
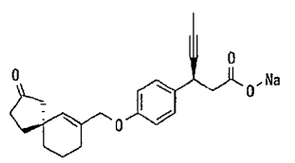
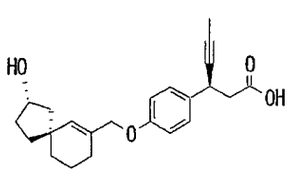
[0582] [表12]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
78		S体	ラセミ	−
79		ラセミ	ラセミ	−
80		ラセミ	ラセミ	−
81		ラセミ	ラセミ	−
82		ラセミ	ラセミ	−
83		ラセミ	ラセミ	−
84		ラセミ	ラセミ	−

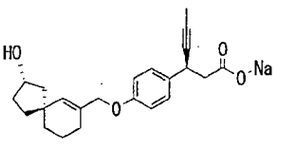
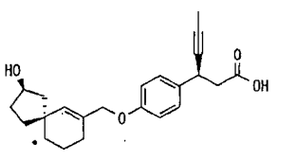
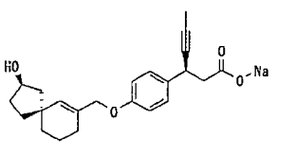
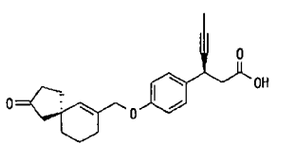
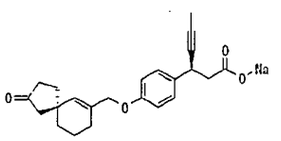
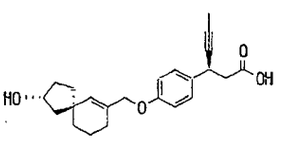
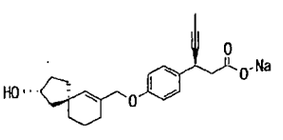
[0583] [表13]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
85		ラセミ	ラセミ	—
86		ラセミ	ラセミ	—
87		ラセミ	ラセミ	—
88		—	キラル：A	—
89		—	キラル：B	—
90		S体	—	—
91		S体	—	—

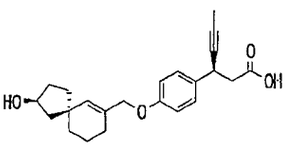
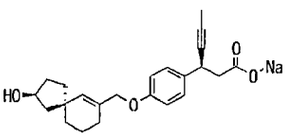
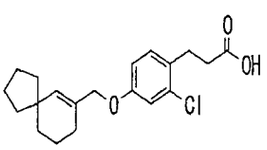
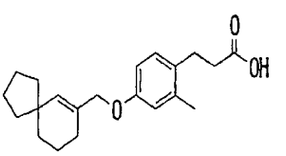
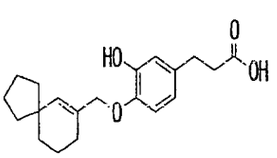
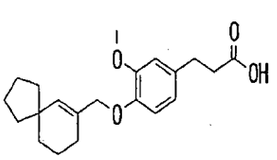
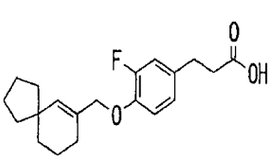
[0584] [表14]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
92		S体	—	—
93		R体	—	—
94		R体	—	—
95		(−) 体	—	—
96		S体	—	スピロ5位：S体
97		S体	—	スピロ5位：S体
98		S体	—	スピロ2位：S体 スピロ5位：S体

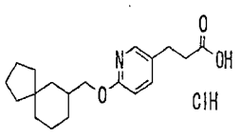
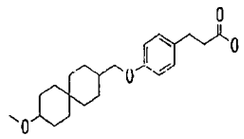
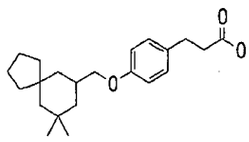
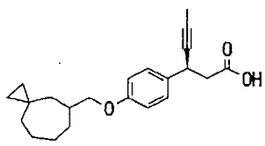
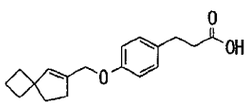
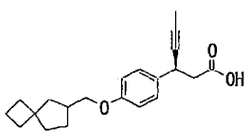
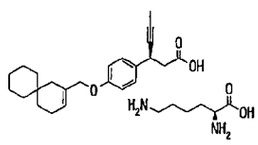
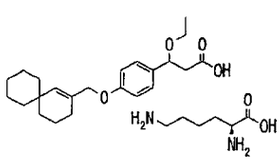
[0585] [表15]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
99		S体	—	スピロ2位：S体 スピロ5位：S体
100		S体	—	スピロ2位：R体 スピロ5位：S体
101		S体	—	スピロ2位：R体 スピロ5位：S体
102		S体	—	スピロ5位：R体
103		S体	—	スピロ5位：R体
104		S体	—	スピロ2位：R体 スピロ5位：R体
105		S体	—	スピロ2位：R体 スピロ5位：R体

[0586] [表16]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
106		S体	—	スピロ2位：S体 スピロ5位：R体
107		S体	—	スピロ2位：S体 スピロ5位：R体
108		—	—	—
109		—	—	—
110		—	—	—
111		—	—	—
112		—	—	—

[0587] [表17]

実施例番号	構造式	ベンジル位のキラリティー	スピロジャンクション炭素原子のキラリティー	他のキラル炭素原子
113		—	ラセミ	—
114		—	—	スピロ構造（軸不斉）：ラセミ
115		—	ラセミ	—
116		S体	ラセミ	—
117		—	—	—
118		S体	ラセミ	—
119		S体	—	—
120		（—）体	—	—

[0588] [表18]

実施例番号	化合物名
1	（S）－3－[4－（スピロ[5．5]ウンデカ－3－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
2	（S）－3－[4－（スピロ[5．5]ウンデカ－3－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
3	（S）－3－[4－（スピロ[5．6]ドデカ－3－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
4	（S）－3－[4－（スピロ[5．6]ドデカ－3－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
5	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－7－エン－7－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
6	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－7－エン－7－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
7	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
8	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
9	（S）－3－[4－（スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
10	（S）－3－[4－（スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－3－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
11	（S）－3－[4－（スピロ[4．4]ノナ－2－エン－2－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
12	（S）－3－[4－（スピロ[4．4]ノナ－2－エン－2－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
13	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－2－エン－2－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
14	（S）－3－[4－（スピロ[4．5]デカ－2－エン－2－イルメトキシ）－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩

[0589] [表19]

実施例番号	化合物名
15	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
16	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
17	(S)－3－[4－(スピロ[4．4]ノナ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
18	(S)－3－[4－(スピロ[4．4]ノナ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
19	(3S)－3－[4－(11，11－ジメチル－スピロ[5．5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
20	(3S)－3－[4－(11，11－ジメチル－スピロ[5．5]ウンデカ－7－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
21	3－[4－(スピロ[4．6]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
22	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
23	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
24	(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
25	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－7－エン－8－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
26	(3S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
27	(3S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸ナトリウム塩
28	(3S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸

[0590] [表20]

実施例番号	化合物名
29	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩
30	(3S)-3-[4-(スピロ[4.4]ノナ-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
31	(3S)-3-[4-(スピロ[4.4]ノナ-2-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩
32	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(キラル:A)
33	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩(キラル:A)
34	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(キラル:B)
35	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩(キラル:B)
36	(3S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(キラル:A)
37	(3S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩(キラル:A)
38	(3S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸(キラル:B)
39	(3S)-3-[4-(スピロ[4.5]デカ-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸ナトリウム塩(キラル:B)
40	3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
41	3-エトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
42	(-)-3-エトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

[0591] [表21]

実施例番号	化合物名
43	(−)−3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸ナトリウム塩
44	(+)−3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
45	3−エトキシ−3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−1−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸 ナトリウム塩
46	3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
47	3−[4−(スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−ヘキサ−4−イン酸
48	3−[4−(8,8−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
49	3−[4−(スピロ[5.6]ドデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
50	3−[4−(7,11−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
51	3−[4−(7,11−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
52	3−[4−(スピロ[4.5]デカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
53	3−[4−(9,9−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
54	3−[4−(9,9−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
55	3−[4−(11,11−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−7−エン−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸
56	3−[4−(7,7−ジメチル−スピロ[5.5]ウンデカ−3−イルメトキシ)−フェニル]−プロピオン酸

[0592] [表22]

実施例番号	化合物名
57	3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
58	(3R)－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
59	11，11－ジメチル－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－アクリルアミド酸
60	3－フェニル－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
61	3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルオキシ)－フェニル]－プロピオン酸
62	3－[4－(2－アピロ[5．5]ウンデカ－3－イル－エトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
63	(3S)－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
64	(3S)－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルオキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
65	11－メチル－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－アクリルアミド酸
66	3－オキサゾール－2－イル－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
67	5－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－ベンジル]－チアゾリジン－2，4－ジオン
68	5－[(1S)－1－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ブタ－3－イニル]－チアゾリジン－2，4－ジオン
69	4－ヒドロキシ－3－[4－(アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－酪酸
70	(3S)－3－[4－(1－ヒドロキシ－アピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸

[0593] [表23]

実施例番号	化合物名
71	4-メトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-酪酸
72	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-1-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
73	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-エン-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
74	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルオキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
75	3-エトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
76	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-1-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
77	(二)-(2R)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-エン酸
78	(3S)-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサン酸
79	3-エトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 ナトリウム塩
80	3-メトキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
81	3-イソプロポキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
82	3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
83	3-プロポキシ-3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
84	3-[4-(スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルメトキシ)-フェニル]-ヘプタ-4-イン酸

[0594] [表24]

実施例番号	化合物名
85	3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ペンタ－4－イン酸
86	3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ペンタ－4－エン酸
87	3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－ペンタン酸
88	3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(キラル：A)
89	3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸(キラル：B)
90	(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－3－エン－3－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩
91	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 0．5カルシウム塩
92	(S)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 Lーリジン塩
93	(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
94	(R)－3－[4－(スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 Lーリジン塩
95	(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸 0．5カルシウム塩
96	(3S)－3－[4－((5S)－2－オキソ－スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
97	(3S)－3－[4－((5S)－2－オキソ－スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸 ナトリウム塩
98	(3S)－3－[4－((2S，5S)－2－ヒドロキシ－スピロ[4．5]デカ－6－エン－7－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸

[0595] [表25]

実施例番号	化合物名
99	(3S)-3-[4-((2S,5S)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
100	(3S)-3-[4-((2R,5S)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
101	(3S)-3-[4-((2R,5S)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
102	(3S)-3-[4-((5R)-2-オキソスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
103	(3S)-3-[4-((5R)-2-オキソスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
104	(3S)-3-[4-((2R,5R)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
105	(3S)-3-[4-((2R,5R)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
106	(3S)-3-[4-((2S,5R)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸
107	(3S)-3-[4-((2S,5R)-2-ヒドロキシスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-ヘキサ-4-イン酸 ナトリウム塩
108	3-[2-クロロ-4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
109	3-[2-メチル-4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
110	3-[3-ヒドロキシ-4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
111	3-[3-メトキシ-4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
112	3-[3-フルオロ-4-(スピロ[4.5]デカ-6-エン-7-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

[0596] [表26]

実施例番号	化合物名
113	3－[6－(スピロ[4．5]デカ－7－イルメトキシ)－ピリジン－3－イル]－プロピオン酸　塩酸塩
114	3－[4－(9－メトキシ－スピロ[5．5]ウンデカ－3－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
115	3－[4－(9，9－ジメチル－スピロ[4．5]デカ－7－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
116	(3S)－3－[4－(スピロ[2．6]ノナ－5－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
117	3－[4－(スピロ[3．4]オクタ－5－エン－6－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸
118	(3S)－3－[4－(スピロ[3．4]オクタ－6－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸
119	(S)－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－2－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－ヘキサ－4－イン酸　Lｰリジン塩
120	(－)－3－エトキシ－3－[4－(スピロ[5．5]ウンデカ－1－エン－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸　Lｰリジン塩

[0597] [表27]

実施例番号	化合物のNMRデータ
1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42-1.23 (12H, m), 1.84 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.90 (2H, s), 2.05 (2H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.8, 6.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.8, 8.5 Hz), 4.06-4.04 (1H, m), 5.73 (1H, s), 4.34 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz).
2	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.29-1.13 (4H, m), 1.32-1.43 (8H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.84 (2H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 14.6, 7.42 Hz), 2.2 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 3.92-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.68-5.73 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.36-1.30 (2H, m), 1.40-1.55 (12H, m), 1.81-1.86 (5H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 15.8, 6.7 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 15.8, 3.6 Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.76-5.80 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz).
4	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.50-1.23 (14H, m), 1.47 (2H, s), 1.74 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.95-2.02 (2H, m), 2.11 (1H, dd, J = 14.6, 7.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 14.6, 6.5 Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.71-5.76 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
5	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.31-1.36 (4H, m), 1.41 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 1.56-1.61 (4H, m), 1.78 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.89 (2H, br s), 2.03-2.07 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.74 (1H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 12.23 (1H, s).
6	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.37-1.31 (4H, m), 1.41 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.55-1.62 (4H, m), 1.76 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.87-1.90 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.11 (1H, dd, J = 14.5, 7.2 Hz), 2.27 (1H, dd, J = 14.5, 7.2 Hz), 3.94-4.01 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.71-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz).
7	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.39-1.44 (6H, m), 1.57-1.66 (6H, m), 1.78 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.98 (2H, dd, J = 5.7, 5.7 Hz), 2.57-2.60 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.22 (1H, br s).
8	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.40-1.45 (6H, m), 1.57-1.65 (6H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.93 (2H, dd, J = 5.6, 5.6 Hz), 2.13 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 3.94-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz).
9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.66-1.34 (14H, m), 1.84 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.03 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 15.5, 6.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.5, 8.5 Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz).
10	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.27-1.46 (12H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.00-1.95 (2H, m), 2.10 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 3.92-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[0598] [表28]

実施例番号	化合物のNMRデータ
11	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.45-1.55 (4H, m), 1.63-1.57 (4H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.6 Hz), 2.23-2.26 (4H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.23 (1H, br s).
12	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.63-1.48 (3H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.0 Hz), 2.12 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.23-2.30 (5H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz).
13	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49-1.35 (10H, m), 1.83 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.18-2.23 (4H, m), 2.70 (1H, dd, J = 15.7, 6.5 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 15.7, 8.5 Hz), 4.01-4.08 (1H, m), 4.5 (2H, s), 5.58-5.62 (1H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz).
14	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.45-1.32 (10H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.08-2.17 (5H, m), 2.26 (1H, dd, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.95-3.99 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.56-5.60 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz).
15	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54-1.27 (10H, m), 1.76 (2H, t, J = 9.6 Hz), 1.85 (3H, d, J = 3.0 Hz), 2.39 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 15.7, 6.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.7, 8.5 Hz), 4.52 (2H, s), 4.06-4.03 (1H, m), 5.63 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.4 Hz).
16	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.47-1.30 (10H, m), 1.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.10 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 14.6, 6.8 Hz), 2.33 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.99-3.94 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
17	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.68-1.48 (7H, m), 1.86-1.82 (6H, m), 2.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 15.7, 6.6 Hz), 4.03-4.04 (1H, m), 4.53 (2H, s), 5.60 (1H, br s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz).
18	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.58-1.50 (8H, m), 1.76-1.73 (5H, m), 2.12 (1H, dd, J = 14.7, 7.5 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 14.7, 6.7 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz).
19	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98-0.84 (7H, m), 1.14 (1H, t, J = 12.5 Hz), 1.26-1.72 (7H, m), 1.82 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.88-2.13 (4H, m), 2.70 (1H, dd, J = 15.7, 6.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.7, 8.4 Hz), 3.67-3.74 (2H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 5.61 (1H, dt, J = 10.6, 3.5 Hz), 5.88 (1H, dt, J = 10.6, 2.0 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4Hz).
20	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.95-0.81 (7H, m), 1.13 (1H, t, J = 12.4 Hz), 1.29-1.47 (4H, m), 1.51-1.62 (3H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.79-1.87 (1H, m), 1.92-2.01 (3H, m), 2.08 (1H, dd, J = 14.7, 7.5 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 14.7, 6.7 Hz), 3.70 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.92-3.99 (1H, m), 5.59 (1H, dt, J = 10.4, 3.5 Hz), 5.88 (1H, dt, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0599] [表29]

実施例番号	化合物のNMRデータ
21	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10 (1H, dd, J = 12.8, 9.3 Hz), 1.48 (15H, m), 1.91-1.77 (2H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).
22	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44-1.11 (8H, m), 1.65-1.50 (7H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.84 (3H, d, J = 2.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 15.5, 6.7 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 15.5, 8.5 Hz), 3.76 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.07-4.04 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz).
23	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.78-1.04 (17H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.12 (1H, dd, J = 14.5, 7.42 Hz), 2.3 (1H, dd, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.93-3.99 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
24	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28-1.02 (7H, m), 1.40-1.37 (8H, m), 1.69-1.65 (2H, m), 1.30 (3H, d, J = 2.2 Hz), 2.77-2.67 (2H, m), 3.73 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.04-4.01 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).
25	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.38 (4H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.83 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.94 (2H, s), 2.11 (2H, s), 2.70 (1H, dd, J = 6.8, 14.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.6, 7.7 Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz).
26	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11 (1H, dd, J = 12.4, 9.6 Hz), 1.48-1.29 (13H, m), 1.85-1.79 (5H, m), 2.44-2.42 (1H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 3.82 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.06-4.04 (1H, br m), 6.85 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz).
27	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.07 (1H, dd, J = 12.9, 10.4 Hz), 1.47-1.30 (14H, m), 1.78-1.73 (5H, m), 2.11 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 2.36 (1H, td, J = 15.5, 7.9 Hz), 3.79 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.2 (2H, d, J = 8.8 Hz).
28	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.97-0.89 (2H, m), 1.26-1.21 (3H, m), 1.53-1.41 (8H, m), 1.72 (3H, t, J = 16.9 Hz), 1.83 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.92-1.88 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 15.8, 6.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.6, 8.5 Hz), 3.71-3.67 (2H, m), 4.06-4.03 (1H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz).
29	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.75 (1H, t, J = 12.9 Hz), 0.96-0.83 (2H, m), 1.53-1.16 (12H, m), 1.81-1.75 (5H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz).
30	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (1H, dd, J = 12.8, 8.7 Hz), 1.63-1.40 (9H, br m), 1.86-1.79 (5H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.6, 8.5 Hz), 3.82 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.06-4.03 (1H, br m), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0600] [表30]

実施例番号	化合物のＮＭＲデータ
３１	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.25 (1H, dd, J = 12.6, 8.5 Hz), 1.62-1.37 (11H, m), 1.71-1.69 (1H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.86-1.77 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J = 14.5, 7.5 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 14.5, 6.9 Hz), 2.44-2.38 (1H, m), 3.80 (2H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 3.98-3.96 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
３２	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.96-0.84 (2H, m), 1.17-1.21 (2H, m), 1.33-1.54 (10H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.79-1.92 (2H, m), 2.58 (2H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.23 (1H, br s).
３３	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.62 Hz), 0.97-0.84 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.32-1.46 (9H, m), 1.47-1.54 (1H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.98-4.00 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz).
３４	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.5 Hz), 0.96-0.84 (2H, m), 1.15-1.24 (2H, m), 1.33-1.45 (9H, m), 1.47-1.54 (1H, m), 1.62-1.91 (7H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.23 (1H, br s).
３５	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.7 Hz), 0.84-0.96 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.34-1.52 (10H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.7 Hz), 1.79-1.91 (2H, m), 2.06 (1H, dd, J = 14.5, 7.5 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 6.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz).
３６	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.93 (1H, dddd, J = 12.8, 12.8, 12.8, 3.7 Hz), 1.02 (1H, dd, J = 12.8, 12.8 Hz), 1.15 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz), 1.30-1.48 (6H, m), 1.51-1.63 (6H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.57-2.60 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.21 (1H, br s).
３７	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.92 (1H, dddd, J = 12.7, 12.7, 12.7, 3.7 Hz), 1.01 (1H, dd, J = 12.7, 6.3 Hz), 1.15 (1H, ddd, J = 12.7, 12.7, 3.7 Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.50-1.62 (6H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.75-1.82 (2H, m), 2.13 (1H, dd, J = 14.6, 6.9 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 14.6, 6.9 Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz).
３８	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.93 (1H, dddd, J = 12.8, 12.8, 12.8, 3.8 Hz), 1.02 (1H, dd, J = 12.8, 12.8 Hz), 1.15 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 3.8 Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.51-1.63 (6H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 1.78 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.21 (1H, br s).
３９	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.92 (1H, dddd, J = 12.7, 12.7, 12.7, 3.7 Hz), 1.01 (1H, dd, J = 12.7, 12.7 Hz), 1.15 (1H, ddd, J = 12.7, 12.7, 3.7 Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.50-1.62 (6H, m), 1.75 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.76-1.83 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J = 14.8, 7.3 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 14.8, 7.3 Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0601] [表31]

実施例番号	化合物のNMRデータ
40	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (1H, t, J = 12.52 Hz), 0.86-0.99 (2H, m), 1.19-1.25 (2H, m), 1.35-1.60 (9H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.06-2.09 (1H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.50-4.63 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz).
41	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.99-1.04 (3H, m), 1.23-1.49 (12H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, dd, J = 5.2, 14.8 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 8.7, 14.8 Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.57 (1H, dd, J = 8.7, 5.2 Hz), 5.66 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.11 (1H, br s).
42	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.18 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.30-1.51 (12H, m), 1.64 (2H, tt, J = 9.2, 3.1 Hz), 2.01-2.16 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 15.7, 4.1 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 15.7, 9.7 Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.66 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz), 5.67 (1H, s), 6.91 (2H, dt, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz).
43	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.02 (3H, dt, J = 22.9, 7.9 Hz), 1.30-1.60 (13H, m), 1.97-2.07 (3H, m), 2.32 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz), 3.18-3.29 (4H, m), 4.34 (2H, s), 4.59 (1H, t, J = 6.5 Hz), 5.67 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz).
44	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.18 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.30-1.51 (12H, m), 1.64 (2H, tt, J = 9.2, 3.1 Hz), 2.01-2.16 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 15.7, 4.1 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 15.7, 9.7 Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.66 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz), 5.67 (1H, s), 6.91 (2H, dt, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz).
45	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48-1.24 (12H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.96-2.04 (3H, m), 2.30 (1H, dd, J = 14.4, 7.0 Hz), 3.12-3.25 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.58 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.67 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.3 Hz).
46	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.97-0.90 (2H, m), 1.30-1.23 (3H, m), 1.57-1.42 (9H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.67 (2H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz).
47	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75 (1H, t, J = 12.8 Hz), 0.99-0.83 (2H, m), 1.49-1.24 (11H, br m), 1.87-1.74 (3H, m), 2.67 (1H, dd, J = 6.6, 15.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 5.6, 15.6 Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).
48	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.72-1.03 (10H, m), 1.15-1.48 (10H, m), 1.64-1.99 (3H, m), 2.45 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.68 (2H, t, J = 13.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.10 (1H, s) .
49	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.74 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.94-0.87 (2H, m), 1.67 (1H, d, J = 12.4 Hz), 1.50-1.36 (15H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.81-1.77 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.82 (2H, s), 3.68 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0602] [表32]

実施例番号	化合物のNMRデータ
50	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.01-0.89 (1H, m), 1.18 (1H, t, J = 12.9 Hz), 1.29-2.08 (14H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 1.9, 6.2 Hz), 5.28-5.33 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.06 (1H, s).
51	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ca.2:1 ジアステレオ混合物 δ : 0.76 (2H Me, d, J = 6.8 Hz), 0.87 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.93 (1H Me, d, J = 7.3 Hz), 1.15-2.10 (17H, m), 2.47 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.66-3.76 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, s).
52	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (1H, dd, J = 13.0, 9.2 Hz), 1.42 (13H, tt, J = 17.7, 5.8 Hz), 1.86-1.77 (2H, m), 2.47-2.37 (1H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz).
53	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.84-1.12 (9H, m), 1.33-1.65 (8H, m), 1.78-2.01 (2H, m), 2.46 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 5.11 (0.5H, d, J = 9.9 Hz), 5.29 (0.5H, d, J = 9.9 Hz), 5.34 (0.5H, d, J = 10.4 Hz), 5.52 (0.5H, d, J = 10.4 Hz), 6.81 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.07 (1H, s).
54	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.71-0.94 (9H, m), 1.16-1.26 (6H, m), 1.34-1.54 (4H, m), 1.64-1.92 (4H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 6.79-6.82 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.07 (1H, s).
55	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.83 (6H, s), 0.86-0.95 (1H, m), 1.13 (1H, t, J = 12.5 Hz), 1.46-1.29 (4H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 1.92-2.03 (3H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.59 (1H, dt, J = 9.9, 3.1 Hz), 5.9 (1H, dt, J = 10.0, 2.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.05 (1H, s).
56	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.77-0.87 (7H, m), 1.02 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.20-1.53 (12H, m), 1.61-1.68 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.65-3.74 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.06 (1H, s).
57	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10-1.06 (2H, m), 1.27-1.21 (4H, m), 1.45-1.40 (8H, m), 1.79-1.63 (5H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.76 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).
58	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (1H, t, J = 12.8 Hz), 0.96-0.88 (2H, m), 1.51-1.21 (11H, m), 1.69-1.65 (6H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 2.62 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 3.62-3.57 (2H, m), 3.98-3.95 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz).
59	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.7 Hz), 0.86-0.96 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.33-1.54 (10H, m), 1.61-1.92 (4H, m), 2.36 (1H, dd, J = 16.8, 4.6 Hz), 2.79 (3H, s), 2.85-2.95 (4H, m), 3.67-3.72 (2H, m), 4.21 (1H, dd, J = 10.1, 4.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, br s).

[0603] [表33]

実施例番号	化合物のNMRデータ
60	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.74 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.83-0.95 (2H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.32-1.52 (10H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.96 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 8.7, 6.3 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 8.7, 6.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 12.06 (1H, br s).
61	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.90 (1H, m), 1.02-1.17 (2H, m), 1.24-1.69 (13H, m), 2.08-2.10 (2H, m), 2.65 (2H, dt, J = 7.4, 3.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.32 (1H, tt, J = 10.6, 4.2 Hz), 6.81 (2H, dt, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.08-7.11 (2H, m).
62	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.85-0.94 (3H, m), 1.17-1.52 (12H, m), 1.59-1.73 (6H, m), 2.65 (2H, dt, J = 7.2, 3.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.83 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.11 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz).
63	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18-1.60 (14H, m), 1.74-1.78 (5H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.92 (1H, td, J = 7.6, 2.4 Hz), 4.28 (1H, td, J = 8.3, 4.0 Hz), 6.85 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.22 (1H, s).
64	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79-0.92 (16H, m), 1.82-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m).
65	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.72-0.81 (1H, m), 0.87-0.99 (2H, m), 1.18-1.27 (2H, m), 1.37-1.50 (8H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.83-2.01 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 16.3, 4.63 Hz), 2.75 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.3, 9.0 Hz), 3.65-3.77 (2H, m), 3.85 (1H, dd, J = 9.0, 4.6 Hz), 5.49-5.69 (1H, m), 6.81-6.89 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m).
66	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.74 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.84-0.95 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.34-1.52 (10H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 16.5, 6.3 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 16.5, 9.2 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J = 9.2, 6.3 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 12.39 (1H, br s).
67	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.00-0.87 (2H, m), 1.23-1.20 (3H, m), 1.45 (9H, m), 1.73 (2H, t, J = 15.8 Hz), 1.90-1.86 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J = 14.1, 9.4 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 14.1, 4.0 Hz), 3.69 (2H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, s).
68	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.79-0.75 (1H, m), 0.96-0.90 (2H, m), 1.28-1.20 (3H, m), 1.48-1.41 (10H, m), 1.72 (2H, t, J = 15.3 Hz), 1.89 (3H, d, J = 2.8 Hz), 1.96-1.95 (1H, m), 3.70-3.67 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.65-4.64 (1H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz).
69	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.76 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.17-1.22 (2H, m), 1.33-1.53 (10H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.37 (1H, dd, J = 15.5, 9.6 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 15.5, 5.4 Hz), 3.00-3.07 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J = 10.0, 7.5 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 10.0, 6.0 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 9.6, 6.0 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.6, 6.0 Hz), 4.69 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.88 (1H, br s).

[0604] [表34]

実施例番号	化合物のNMRデータ
70	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.24 (16H, m), 1.83 (3H, d, J = 2.64 Hz), 2.14 (1H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.64, 6.59 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 15.60, 7.80 Hz), 3.70 (1H, s), 3.87 (1H, dd, J = 9.23, 5.46 Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.67 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.70 Hz).
71	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.76 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.35-1.53 (10H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.37 (1H, dd, J = 15.7, 8.7 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 15.7, 6.1 Hz), 2.19 (3H, s), 3.21-3.24 (1H, m), 3.36-3.40 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.5, 6.0 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.5, 6.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).
72	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05-0.99 (1H, m), 1.17-1.10 (1H, m), 1.80-1.21 (16H, m), 1.83 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.91-1.87 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.6, 5.4 Hz), 3.74 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.07-4.02 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.3, 4.0 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (6H, d, J = 8.8 Hz).
73	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30-1.24 (4H, m), 1.50-1.40 (8H, m), 1.83 (3H, d, J = 2.2 Hz), 1.90 (2H, s), 2.05 (2H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.7, 6.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 15.7, 8.6 Hz), 4.06-4.02 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz).
74	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.00-1.58 (16H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.03-1.90 (2H, m), 2.06 (1H, dd, J = 14.3, 6.6 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 14.3, 8.6 Hz), 3.92-3.99 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz).
75	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.88-0.99 (2H, m), 1.17-1.28 (6H, m), 1.42-2.01 (14H, m), 2.62 (1H, dd, J = 15.66, 3.97 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 15.3, 9.6 Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, ddd, J = 15.5, 7.3, 4.7 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 9.7, 4.0 Hz), 6.88 (2H, dt, J = 10.9, 3.5 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz).
76	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.02-0.99 (1H, m), 1.75-1.13 (17H, m), 1.90-1.85 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J = 14.7, 7.4 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.72 (1H, t, J = 8.6 Hz) 3.98-3.93 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
77	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.97-0.90 (2H, m), 1.22-1.20 (3H, m), 1.77-1.41 (13H, m), 1.90-1.85 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J = 15.1, 8.7 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 15.1, 6.6 Hz), 3.68 (2H, dd, J = 8.0, 3.0 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 5.55-5.51 (2H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz).
78	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00-0.72 (6H, m), 1.22-1.14 (4H, m), 1.75-1.51 (13H, m), 1.97-1.86 (2H, m), 2.66-2.51 (2H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.70-3.66 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz).
79	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.78-0.96 (3H, m), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18-1.88 (16H, m), 2.05 (1H, dd, J = 14.5, 6.5 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz), 3.13-3.26 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0605] [表35]

実施例番号	化合物のNMRデータ
80	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75-1.00 (3H, m), 1.21-1.26 (2H, m), 1.43-2.01 (14H, m), 2.63 (1H, dd, J = 15.7, 4.1 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 15.7, 9.5 Hz), 3.24 (3H, s), 3.69-3.77 (2H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.5, 4.2 Hz), 6.90 (2H, ddd, J = 9.0, 4.4, 2.1 Hz), 7.24 (2H, dt, J = 9.3, 2.4 Hz).
81	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75-1.00 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.21-1.26 (2H, m), 1.43-1.79 (12H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J = 15.7, 3.8 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.7, 9.6 Hz), 3.58-3.62 (1H, m), 3.73 (2H, dq, J = 15.6, 5.0 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 9.6, 3.8 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m).
82	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.77-1.57 (16H, m), 1.78 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.87-1.99 (2H, m), 2.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.34-3.53 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.26 (1H, br s).
83	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.78 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.90 (3H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 0.94-1.00 (1H, m), 1.22 (2H, dt, J = 17.9, 5.2 Hz), 1.43-1.79 (15H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.63 (1H, dt, J = 11.8, 3.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 15.7, 9.9 Hz), 3.26-3.37 (2H, m), 3.73 (2H, tt, J = 10.2, 4.1 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 9.7, 3.7 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.23 (2H, ddd, J = 9.7, 5.3, 2.9 Hz).
84	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (1H, t, J = 12.7 Hz), 0.86 - 0.99 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.27 (3H, m), 1.37-2.03 (12H, m), 2.21 (2H, ddd, J = 15.0, 7.5, 2.2 Hz), 2.75 (2H, ddd, J = 33.4, 15.5, 7.6 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.06 (1H, td, J = 6.5, 2.1 Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m).
85	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.86-0.99 (2H, m), 1.20-1.24 (2H, m), 1.38-1.49 (8H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 15.9, 6.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 15.9, 8.4 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz).
86	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.75 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.18-1.24 (2H, m), 1.34-1.53 (10H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.54 (1H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 3.65-3.73 (3H, m), 4.98 (2H, br d, J = 14.0 Hz), 5.89-5.98 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, br s).
87	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.69 (3H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 0.76 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.97 (2H, m), 1.18-1.24 (2H, m), 1.35-1.53 (11H, m), 1.56-1.75 (3H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.39 (1H, dd, J = 15.3, 8.0 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 15.3, 6.5 Hz), 2.77-2.84 (1H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 11.93 (1H, br s).
88	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.00-0.87 (2H, m), 1.21-1.27 (2H, m), 1.39-1.59 (10H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66-3.74 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).
89	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.01-0.87 (2H, m), 1.20-1.27 (2H, m), 1.39-1.59 (10H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.66-3.74 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6Hz).

[0606] [表36]

実施例番号	化合物のNMRデータ
90	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.19-1.43 (12H, m), 1.74 (3H, s), 1.82-1.84 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.2 Hz).
91	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38-1.45 (6H, m), 1.55-1.65 (6H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.96 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 4.29 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz).
92	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.27-1.39 (8H, m), 1.47-1.74 (13H, m), 1.91 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 14.7, 7.0 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 14.7, 8.0 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.28 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.84-3.91 (1H, m), 4.27 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz).
93	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38-1.44 (6H, m), 1.58-1.65 (6H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.97 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.58 (2H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 3.89-3.96 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.22 (1H, s).
94	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.27-1.42 (3H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.53-1.70 (8H, m), 1.73 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.94 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.28 (2H, dq, J = 40.2, 7.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.19 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.88-3.95 (1H, m), 4.29 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz).
95	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27-1.48 (12H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.61 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.67 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz).
96	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.42-1.71 (4H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.98-2.07 (3H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.8 Hz),12.13 (1H, br s).
97	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.42-1.71 (4H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.98-2.11 (4H, m), 2.17-2.27 (4H, m), 3.92-3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
98	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.35-1.42 (2H, m), 1.47-1.63 (6H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (1H, br s), 5.57 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (3H, d, J = 8.6 Hz), 12.28 (1H, br s).
99	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.34-1.42 (2H, m), 1.47-1.62 (6H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 14.6, 7.0 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 14.6, 7.0 Hz), 3.96 (1H, td, J = 7.0, 2.6 Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 5.56 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0607] [表37]

実施例番号	化合物のNMRデータ
100	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.79-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.56 (2H, dd, J = 7.7, 2.3 Hz), 3.93 (1H, td, J = 7.7, 2.3 Hz), 4.13-4.18 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz).
101	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 3.96 (1H, td, J = 7.4, 2.3 Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.52 (1H, br s), 5.67 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
102	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.44-1.70 (4H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.80-1.85 (2H, m), 1.99-2.08 (3H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.57 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.94 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 4.36 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (3H, d, J = 8.6 Hz).
103	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.42-1.70 (4H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.78-1.85 (2H, m), 1.98-2.30 (8H, m), 3.96 (1H, td, J = 7.0, 2.3 Hz), 4.33 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
104	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.44 (2H, m), 1.48-1.64 (6H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 2.57 (2H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 3.93 (1H, td, J = 7.6, 2.4 Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.21 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz).
105	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.35-1.43 (2H, m), 1.48-1.63 (6H, m), 1.68 (1H, dd, J = 13.6, 6.7 Hz), 1.74 (3H, d, J = 2.4 Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 14.6, 7.5 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 14.6, 7.5 Hz), 3.98-4.00 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.53 (1H, br s), 5.56 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
106	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.35-1.43 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.78-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 3.93 (1H, td, J = 7.5, 2.3 Hz), 4.13-4.19 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz).
107	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.74 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 14.5, 7.5 Hz), 2.24 (1H, dd, J = 14.6, 7.5 Hz), 3.96 (1H, td, J = 7.5, 2.6 Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.51 (1H, br s), 5.67 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz).
108	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38-1.43 (6H, m), 1.55-1.65 (6H, m), 1.94-1.96 (2H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.34 (2H, d, J = 15.3 Hz), 5.60 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.17 (1H, s).
109	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.46-1.49 (6H, m), 1.62-1.70 (6H, m), 1.96 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.29 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.88 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 12.08 (1H, s).

[0608] [表38]

実施例番号	化合物のNMRデータ
110	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.49 (6H, m), 1.62-1.70 (6H, m), 2.02-2.05 (2H, m), 2.65 (2H, dt, J = 7.3, 3.5 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 5.59 (1H, s), 5.64 (1H, d, J = 12.5Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 6.79 (2H, t, J = 4.1 Hz).
111	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.51 (6H, m), 1.59-1.70 (6H, m), 2.06 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.67-6.78 (2H, m), 6.80-6.87 (1H, m).
112	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38-1.42 (6H, m), 1.55-1.63 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 5.68 Hz), 2.47-2.50 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.54 Hz), 4.40 (2H, d, J = 9.3 Hz), 5.58 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.45, 1.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 12.11 (1H, s).
113	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97-1.22 (3H, m), 1.35-1.50 (6H, m), 1.54-1.69 (6H, m), 1.88 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.95-2.03 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 9.5, 6.2 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 9.5, 6.2 Hz),7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.2 Hz).
114	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99-1.30 (6H, m), 1.34-1.52 (4H, m), 1.67-1.91 (7H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.14-3.20 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.75 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.82 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz).
115	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.89 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.22-1.62 (10H, m), 1.60-1.66 (4H, m), 1.97 (1H, brs), 2.45-2.51 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.68-3.75 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, s).
116	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.26-0.31 (4H, m), 1.17-1.26 (2H, m), 1.36-1.38 (1H, m), 1.56-1.65 (6H, m), 1.76-1.83 (4H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 6.83 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.23 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 12.23 (1H, s).
117	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.78-1.90 (2H, m), 1.96-2.11 (6H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.66 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.52 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz).
118	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.30-1.40 (2H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.71-1.91 (8H, m), 1.77 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.26-2.38 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 15.1, 7.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.1, 8.0 Hz), 3.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.93 (1H, ddq, J = 8.0, 7.2, 2.4 Hz), 6.83-6.86 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 12.26 (1H, br s).
119	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 1.15-1.40 (14H, m), 1.45-1.52 (2H, m), 1.60-1.66 (1H, m), 1.71 (3H, d, J = 2.6 Hz), 1.79 (2H, brs), 1.95 (2H, brs), 2.21 (1H, dd, J = 14.7, 7.4 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 14.7, 7.4 Hz) 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.24 (1H, t, J = 6.2 Hz), 3.85-3.93 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz).
120	^{1}H-NMR (DMSO- d_6) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.68 (21H, m), 1.93 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.14 (1H, dd, J = 14.6, 5.8 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 14.6, 7.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.18 (3H, m), 4.30 (2H, s), 4.56 (1H, dd, J = 7.9, 5.8 Hz), 5.62 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0609] 本発明の製剤例としては、例えば下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

[0610] 製剤例1(カプセルの製造)

1)実施例1の化合物 30mg

2)微結晶セルロース 10mg

3)乳糖 19mg

4)ステアリン酸マグネシウム 1mg

1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0611] 製剤例2(錠剤の製造)

1)実施例1の化合物 10g

2)乳糖 50g

3)トウモロコシデンプン 15g

4)カルメロースカルシウム 44g

5)ステアリン酸マグネシウム 1g

1)、2)、3)の全量及び30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)及び1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物10mgを含有する錠剤1000錠を得る。

[0612] 試験例1 GPR40安定発現細胞を用いた試験化合物のCa^{2+}誘導能の評価

試験方法

(1)細胞

ヒト由来GPR40を安定発現したHEK293細胞を用いた。

(2)細胞調製液の調製及び細胞の培養

上記細胞を、細胞培養用培地(D-MEM培地(日研生物医学研究所)に10%(V/V) Fetal Bovine Serum(Biowest)及び1%(V/V) Penicillin-Streptomycin Solution(Invitrogen)を添加したもの)を用いて、培地1mLあたり6×10^5個の細胞が含まれるように細胞調製液を作製した。この細胞調製液を384ウェルプレート(Falcon、Poly-D-Lysineコートプレート)に1ウェルあたり25μLずつ播種し、37℃、5% CO_2下で一晩培養した。この細胞に、後述するように各濃度の試験化

合物液を添加し、細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR^{TETRA}(Molecular Devices)を用いて測定した。FLIPR測定を実施する前に以下の調製液を作製した。

[0613] (3)FLIPR測定に用いる調製液の作製

まず、蛍光色素溶液の調製及び希釈緩衝液の調製に用いるアッセイバッファーを作製した。アッセイバッファーは、Hanks' Balanced Salt Solution液(Invitrogen)に1M HEPES溶液(Invitrogen)を加え、1M NaOH(ナカライテスク)を添加してpH7.4に調整し、作製した。次に、蛍光色素液及び希釈緩衝液の調製を行った。蛍光色素液は、Fluo-4NWカルシウムアッセイキット(Invitrogen)の説明書に従い調製し、ウシ血清アルブミン(Sigma)を終濃度0.1%(W/V)となるように添加した。希釈緩衝液は、アッセイバッファーにウシ血清アルブミン(Sigma)を添加し、その終濃度が0.1%(W/V)となるように調製した。

[0614] (4)FLIPR測定の前処理

一晩培養した細胞培養プレートの培養上清を除去した後、蛍光色素液を1ウェルあたり25μL添加した。このプレートを37℃、5% CO_2下で90分間インキュベートし、蛍光色素を細胞に取り込ませた。この間、Dimethyl sulfoxide(DMSO、ナカライテスク)に溶解した試験化合物(実施例で製造した化合物)を、希釈緩衝液を用いて希釈し、各濃度の化合物液を調製した。また、ポジティブコントロール液(PosiC)として、パルミチン酸液を調製した。各調製液を、ポリプロピレン製384ウェルプレートに40μLずつ分注し、化合物プレートを作製した。次に蛍光色素を取り込ませた細胞播種プレートと化合物プレートを、FLIPR^{TETRA}にセットした。

[0615] (5)FLIPR測定

以上の前処置をした後、FLIPR^{TETRA}を用いて、各濃度の試験化合物液25μL添加時の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。

試験化合物の各添加濃度のGPR40アゴニスト活性は、30μM パルミチン酸(GPR40アゴニスト)により誘導される細胞内カルシウム濃度を100%とする相対活性値(%PosiC)として算出した。次に、この%PosiC値を用いて、50%PosiCに相当する化合物濃度を算出し、試験化合物間のアゴニスト活性を比較した。

[0616] (6)結果

結果を下記表39～42に示す。表中、

「＋＋＋＋」は50%PosiC値が0．01μM以上乃至0．1μM未満、「＋＋＋」は50%PosiC値が0．1μM以上乃至1μM未満、「＋＋」は50%PosiC値が1μM以上乃至10μM未満、「＋」は50%PosiC値が10μM以上であることを示す。N．T．は、未試験を意味する。

[0617] [表39]

実施例番号	50%PosiC値
1	++++
2	++++
3	N. T.
4	++++
5	N. T.
6	+++
7	N. T.
8	+++
9	+++
10	N. T.
11	+++
12	N. T.
13	N. T.
14	+++
15	N. T.
16	+++
17	+++
18	N. T.
19	++++
20	N. T.
21	+
22	+++
23	N. T.
24	+++
25	+++
26	N. T.
27	+++
28	++++
29	+++
30	+++

[0618] [表40]

実施例番号	５０％Ｐｏｓｉｃ値
３１	Ｎ．Ｔ．
３２	＋＋＋
３３	Ｎ．Ｔ．
３４	＋＋＋
３５	Ｎ．Ｔ．
３６	Ｎ．Ｔ．
３７	＋＋＋
３８	Ｎ．Ｔ．
３９	＋＋＋
４０	＋＋＋＋
４１	＋＋＋＋
４２	＋＋＋＋
４３	Ｎ．Ｔ．
４４	＋＋
４５	Ｎ．Ｔ．
４６	＋＋
４７	＋＋＋
４８	＋＋
４９	＋＋
５０	＋＋＋
５１	＋＋
５２	＋＋
５３	＋＋
５４	＋＋
５５	＋＋＋
５６	＋＋
５７	＋＋
５８	＋＋
５９	＋＋＋
６０	＋＋

[0619] [表41]

実施例番号	５０％Ｐａｓｉｏ値
６１	＋
６２	＋
６３	＋＋＋
６４	＋＋＋
６５	＋＋
６６	＋＋＋
６７	＋
６８	＋＋
６９	＋＋
７０	＋＋＋
７１	＋＋
７２	＋＋
７３	＋＋＋
７４	Ｎ．Ｔ．
７５	＋＋＋
７６	Ｎ．Ｔ．
７７	＋＋＋
７８	＋＋
７９	Ｎ．Ｔ．
８０	＋＋
８１	＋＋＋
８２	＋＋
８３	＋＋＋
８４	＋＋
８５	＋＋
８６	＋＋
８７	＋＋
８８	＋＋
８９	＋＋
９０	Ｎ．Ｔ．

[0620] [表42]

実施例番号	５０％Ｐｏｓｉｃ値
９１	+++
９２	+++
９３	Ｎ．Ｔ．
９４	++
９５	Ｎ．Ｔ．
９６	Ｎ．Ｔ．
９７	+++
９８	Ｎ．Ｔ．
９９	++
１００	Ｎ．Ｔ．
１０１	+++
１０２	Ｎ．Ｔ．
１０３	+++
１０４	Ｎ．Ｔ．
１０５	++
１０６	Ｎ．Ｔ．
１０７	+++
１０８	++
１０９	++
１１０	+++
１１１	+
１１２	+
１１３	++
１１４	+
１１５	++
１１６	++
１１７	++
１１８	+++
１１９	+++
１２０	+++

[0621] 試験例2　ラット単離膵島を用いた試験化合物のインスリン分泌能の評価

試験方法(1)

Wistar系雄性ラット(日本チャールズ・リバー株式会社)から膵島を単離する。

(2)膵島単離時に使用する各種溶液の調製

膵島単離時に使用する各種溶液を調製する。コラゲナーゼ液は、Hanks' Balanced Salt Solution(Invitrogen)/1%(V/V) Kanamycin Sulfate(Invitrogen)液(以下、HBSS/1%(V/V)Kanamycin液)にコラゲナーゼを1mg/mLで溶解し、調製する。Ficoll－Conray A液は、Ficoll(ナカライテスク)をmilliQ水に溶解した後、Conray400(コンレイ(登録商標)400注、第一製薬株式会社)を加えて調製する。Ficoll－Conray D液は、A液と大塚蒸留水(株式会社大塚製薬工場)とを等量混合し、調製する。Ficoll－Conray C液は、Ficoll－Conray A液とFicoll－Conray D液とを等量混合し、Ficoll－Conray B液は、Ficoll－Conray A液とFicoll－Conray C液とを等量混合し、調製する。膵島培養用培地は、D－MEM(Low Glucose)培地(日研生物医学研究所)に10%(V/V)Fetal Bovine Serum(Biowest)及び1%(V/V)Kanamycin Sulfate(Invitrogen)(以下、D－MEM(LG)/10% FBS/1% Kanamycin培地)を添加して調製する。

[0622] (3)Wistarラット膵島の単離方法

ラットをペントバルビタールで麻酔後、開腹して腹部内臓を露出させる。総胆管の十二指腸側をクランプし、肝臓側からカニュレーションを行った後、コラゲナーゼ液(1mg/mL)をゆっくりと注入し、膵臓に充填する。膵臓を摘出した後、37℃、5% CO_2下で約20分間インキュベートする。消化された膵臓をHBSS/1%(V/V)Kanamycin液に懸濁した後、ガラス試験管に移す。懸濁液を遠心し、上清を除いた後、沈殿物に3.8mLのFicoll－Conray A液を加え懸濁する。さらに、Ficoll－Conray B液1.8mL、Ficoll－Conray C液1.8mL、Ficoll－Conray D液2.0mLを順に重層する。遠心後、C液とD液の境界に遠心分離された膵島を、6mLのD－MEM(LG)/10% FBS/1% Kanamycin培地に回収し、さらに遠心する。上清を除いた後、6mLのD－MEM(LG)/10% FBS/1% Kanamycin培地に再懸濁する。夾雑物を除去した後、化合物の評価に使用するまで、37℃、5% CO_2下

で培養する。

[0623] (4)試験化合物のインスリン分泌能の評価方法

D−MEM(LG)／10% FBS／1% Kanamycin培地を1穴あたり1.5mL含む6穴プレート(Falcon)に、ほぼ同じ大きさの膵島を実体顕微鏡下で選抜し、1穴あたり5個ずつ移する。次に膵島を、3.3mM グルコースを含むKrebs Finger Bicarbonate，／0.2%(W／V)遊離脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(Sigma)(以下、KRB／0.2% BSA液)を入れた6穴プレート(Falcon)に移し、37℃、5% CO_2下でインキュベートする。60分後、上記KRB／0.2% BSA液を、試験化合物を含む3.3mM又は11.2mMグルコース含有KRB／0.2% BSA液に交換し、これを37℃、5% CO_2下で60分間インキュベートする。試験化合物は、Dimethyl sulfoxide(DMSO、ナカライテスク)に溶解させ、細胞添加時の最終DMSO濃度は1%(V／V)とする。試験化合物を添加した60分後に、培養上清を回収する。超高感度ラットインスリン測定キット(森永生科学研究所)を用いて上清中のインスリン濃度を測定する。評価結果は、対照群のインスリン分泌量に対する試験化合物添加群のインスリン分泌量の相対活性値(%Control)で求める。

[0624] 試験例3 Wistarラットを用いた耐糖能試験

Wistar系雄性ラット(日本チャールズ・リバー株式会社)を実験前日より約16時間絶食させる。試験化合物(0.1~30mg／kg体重)を経口投与した後、30分後に2g／kg体重のグルコース液を経口投与する。投与後、30、60及び120分後にラット尾静脈より採血(約200μL)し、血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度を測定する。血漿中グルコース濃度は、生化学自動分析装置を用いて、ヘキソキナーゼ法により測定する。血漿中インスリン濃度は、超高感度ラットインスリン測定キット(森永生科学研究所)を用いて、ELISA法により測定する。試験化合物は0.5%(W／V)メチルセルロースに懸濁させて投与する。対照群には0.5%(W／V)メチルセルロース液を経口投与する。評価結果は、対照群に対する2群比較検定又は多重比較検定を実施し、有効性を求める。

産業上の利用可能性

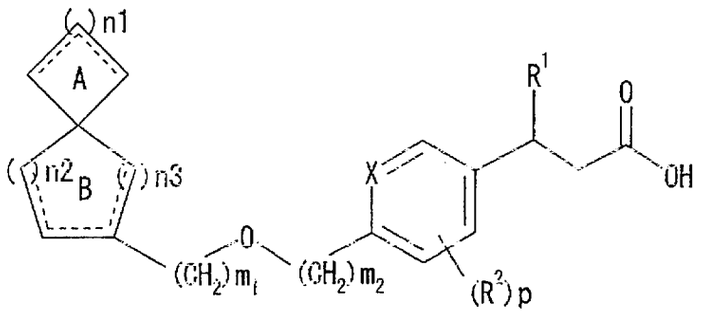
[0625] 本発明の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、GPR40

作動薬として糖尿病、高血糖、耐糖能異常障害、空腹時血糖異常等の治療剤又は予防剤として有効である。

請求の範囲

[1] 下記一般式[Ia]で表されるスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[化1]



[Ia]

[式中、

R^1は、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_2－C_6アルケニル基、

(4)C_2－C_6アルキニル基、

(5)C_1－C_6アルコキシ基、

(6)ヒドロキシC_1－C_6アルキル基、

(7)C_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基、

(8)－$CONP^{11}P^{12}$(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)、

(9)フェニル基、又は、

(10)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であり、該5員環ヘテロアリール基は、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよく、

R^2は、

(1)ハロゲン原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)水酸基、又は、

(4)C_1－C_6アルコキシ基であり、

pは、0、1、2又は3であり、

Xは、炭素原子又は窒素原子であり、

m1は、0、1又は2であり、

m2は、0又は1であり、

スピロ環ABは、

(1)ヒドロキシ基、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_1－C_6アルコキシ基、及び

(4)オキソ基

からなる群より選ばれる同一又は異なる1乃至5個の置換基により置換されてもよく、

n1は、0、1、2、3又は4であり、

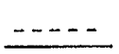
n2は、1、2、3又は4であり、

n3は、0、1又は2であり、

かつ、n2＋n3は、2、3又は4であり、

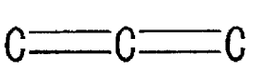
結合

[化2]



は、1重結合又は2重結合（但し、連続する3つの炭素原子においてアレン結合

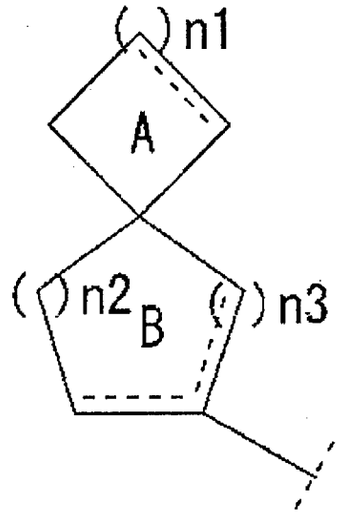
[化3]



は形成しない。）である。]

[2] スピロ環ABが、

[化4]



[式中、各記号は前記記載のとおりである。]で表される請求項1記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[3] スピロ環ABにおける環Aの2重結合の数が0又は1である請求項1又は2記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[4] スピロ環ABにおける環Bの2重結合の数が0又は1である請求項1乃至3のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[5] n3が、1又は2である請求項1乃至4のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[6] スピロ環ABが、同一又は異なる1乃至3個の置換基により置換されてもよい請求項1乃至5のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[7] R^1が、

(1)水素原子、

(2)C_1－C_6アルキル基、

(3)C_2－C_6アルケニル基、

(4)C_2－C_6アルキニル基、

(5)C_1－C_6アルコキシ基、

(6)C_1－C_6アルコキシ(C_1－C_6)アルキル基、

(7)—CONP^{11}P^{12}(P^{11}及びP^{12}は、同一又は異なって、水素原子又はC_1－C_6アルキル基である。)、又は、

(8)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である請求項1乃至6のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[8] R^1が、

(1)水素原子、

(2)C_2－C_6アルケニル基、

(3)C_2－C_6アルキニル基、

(4)C_1－C_6アルコキシ基、又は、

(5)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を有し、C_1－C_6アルキル基で置換されてもよい5員環ヘテロアリール基である請求項1乃至7のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[9] pが、0又は1である請求項1乃至8のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[10] R^2が、

(1)C_1－C_6アルキル基、

(2)水酸基、又は、

(3)C_1－C_6アルコキシ基である請求項1乃至9のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[11] m1が、0又は1である請求項1乃至10のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[12] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と、医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[13] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるGPR40作動薬。

[14] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるインスリン分泌促進剤又は血糖降下剤。

[15] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤。

[16] GPR40作動薬を製造するための、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[17] インスリン分泌促進剤又は血糖降下剤を製造するための、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[18] 糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[19] 医薬上有効量の、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、GPR40を活性化する方法。

[20] 医薬上有効量の、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、インスリン分泌促進方法又は血糖降下方法。

[21] 医薬上有効量の、請求項1乃至11のいずれか一項に記載のスピロ環化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、高血糖、耐糖能異常及び空腹時血糖異常からなる群から選ばれる疾患の治療方法又は予防方法。

COMPUESTOS ESPIRO Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos espiro con actividad agonista de GPR40, a una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo, a una composición farmacéutica que los contenga y al uso farmacéutico de la misma.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por trastornos del metabolismo del azúcar y lípidos, y existe un riesgo de que pueda derivar en varias complejidades patognomónicas producto de un nivel de azúcar en sangre altamente elevado (nivel de glucosa en sangre). La cantidad de pacientes con diabetes mellitus a nivel mundial se estima en más de 180 millones según cálculos del año 2006.

Según se ha informado, el comienzo de la diabetes mellitus está relacionado con factores ambientales tales como sobrealimentación, obesidad, falta de ejercicio sumado a factores genéticos. A grandes rasgos, la diabetes mellitus

se clasifica como diabetes mellitus tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM)) y diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM)). La mayoría de los pacientes (aproximadamente 90%) sufre de diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por la pérdida de células β secretoras de insulina de los islotes de Langerhans en el páncreas y la diabetes mellitus tipo 2 es causada por dos factores: la secreción deficiente de insulina debido a la sensibilidad reducida a la glucosa de las células β pancreáticas y la sensibilidad reducida a la insulina de tejidos periféricos tales como músculos, tejido adiposo e hígado.

Actualmente, se utilizan terapias con ejercicio y dieta en el tratamiento y prevención de diabetes mellitus, y también terapias con medicación.

Una terapia con medicación típica en uso incluye terapia con insulina y agentes hipoglicémicos orales. Los agentes hipoglicémicos orales (OHA) incluyen sulfonilureas (SU),

biguanidas (BG), inhibidores de la α-glucosidasa (α GI) y derivados de tiazolidina(TZD).

Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos colaterales tales como hipoglicemia, daño hepático y enfermedades gastrointestinales, y por lo tanto se ha estudiado y desarrollo un método efecto para el uso de tales medicamentos. Además, se ha desarollado activamente la investigación sobre métodos de tratamiento y prevención basados en mecanismos novedosos.

Estudios recientes de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) han derivado en el descubrimiento del GPR40 (receptor 40 acoplado a la proteína G), también denominado receptor 1 de ácido graso libre (FFR1), que es una proteína que tiene siete dominios transmembranales y cuyo ligando es un ácido graso libre, en particular un ácido graso de cadena mediana y larga. Es sabido que el GPR40 es expresado en grandes cantidades en el páncreas de roedores, en particular en células β pancreáticas. A su vez, el GPR40 es expresado en el cerebro y en las células β pancreáticas de los humanos.

Respecto a la función del GPR40, es sabido que un ácido graso libre, un ligando para GPR40, actúa sobre este en las células β pancreáticas, y que por lo tanto las células β segregan insulina dependiendo del nivel de glucosa. Además, el análisis de ratones carentes de GPR40 revela que esta podría estar involucrada en la patología de obesidad y diabetes mellitus.

Se conocen enfermedades relacionadas con la GPR40, a saber, diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cetoacidosis, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, obesidad, aterosclerosis, etc. Por lo dicho, se ha dedicado atención al GPR40 como un blanco novedoso de la diabetes mellitus.

Revelación de la invención

Problema a ser resuelto por la invención

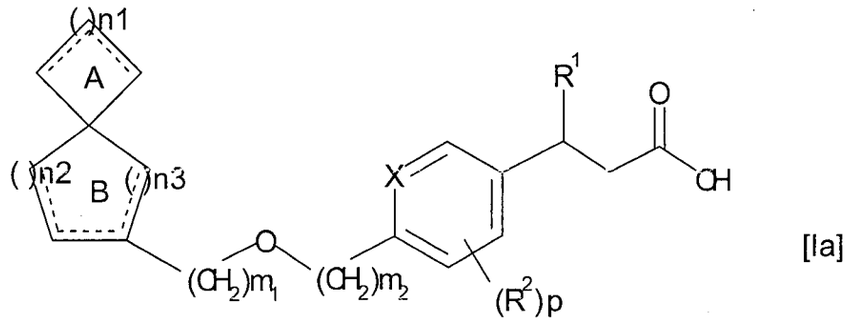
Un objeto de la presente invención es proveer un medicamento para modular la función del GPR40, en particular, un medicamento como un agonista de GPR40 para tratar o prevenir la diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a glucose, alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas y similares.

Medios para resolver el problema

Los inventores de la presente han llevado a cabo investigaciones intensivas para desarrollar un medicamento para modular la función de GPR40, en particular, un medicamento como un agonista de GPR40 para tratar o prevenir la diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a glucosa, alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas y similares, y han descubierto un compuesto espiro con actividad agonista de GPR40. En base a dicho hallazgo, han llevado a cabo investigaciones adicionales y completado la presente invención.

A saber, la presente invención hace referencia a lo siguiente:

1) Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [Ia]:



[Ia]

(donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_6,

(6) un grupo hidroxialquilo C_1-C_6,

(7) un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6),

(8) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6,

(9) un grupo fenilo o

(10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al

menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6;

R^2 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo hidroxi o

(4) un grupo alcoxi C_1-C_6;

p es 0, 1, 2 o 3;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

m1 es 0, 1 o 2;

m2 es 0 o 1;

un anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alcoxi C_1-C_6 y

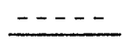
(4) un grupo oxo;

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4;

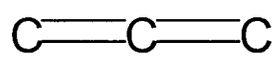
n2 es 1, 2, 3 o 4;

n3 es 0, 1 o 2 con la salvedad de que n2 + n3 sea 2, 3 o 4; y

un enlace representado por el símbolo:



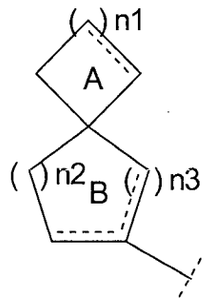
significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:



),

una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

2) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 1), donde el anillo espiro AB está representado por la fórmula:



(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad)

3) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 1) o 2), donde el número del enlace doble en el anillo A del anillo espiro AB es 0 o 1.

4) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 3), donde el número del enlace doble en el anillo B del anillo espiro AB es 0 o 1.

5) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 4), donde n3 es 1 o 2.

6) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso

farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 5), donde el anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes diferentes.

7) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 6),

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_6,

(6) un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6),

(7) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, o

(8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en

un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6.

8) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 7),

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(3) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(4) un grupo alcoxi C_1-C_6 o

(5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6.

9) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 8), donde p es 0 o 1.

10) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso

farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 9),

donde R^2 es

(1) un grupo alquilo C_1-C_6,

(2) un grupo hidroxi o

(3) un grupo alcoxi C_1-C_6.

11) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 10), donde m1 es 0 o 1.

12) Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

13) Un medicamento agonista de GPR40, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), como un componente efectivo.

14) Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), como un componente efectivo.

15) Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), como un componente efectivo.

16) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), para la producción de un medicamento agonista de GPR40.

17) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo

con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), para la producción de un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico.

18) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11), para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas.

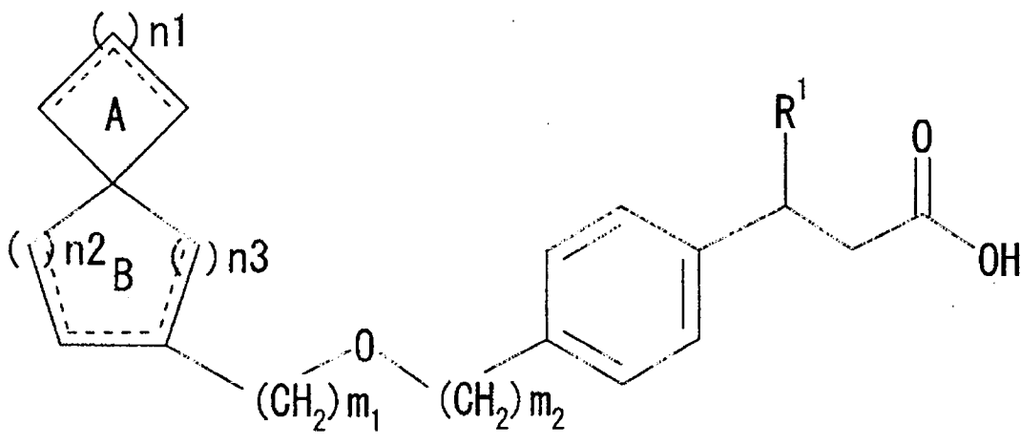
19) Un método para activar el GPR40, donde el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11) se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

20) Un método para promover la secreción de insulina o reducir el nivel de glucosa sanguínea, donde el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los

apartados anteriores 1) a 11) se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

21) Un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas, donde el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11) se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

22) Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [I]:



(donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_4,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_4,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_4,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_4,

(6) un grupo hidroxi alquilo C_1-C_4,

(7) un grupo alcoxi C_1-C_4 alquilo (C_1-C_4),

(8) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4,

(9) un grupo fenilo o

(10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_4;

m1 es 0, 1 o 2;

m2 es 0 o 1;

un anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(1) un grupo hidroxi y

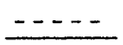
(2) un grupo alquilo C_1-C_4;

n1 es 2, 3 o 4;

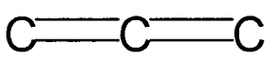
n2 es 1, 2 o 3;

n3 es 0, 1 o 2 con la salvedad de que n2 + n3 es 2 o 3;

y un enlace representado por el símbolo:



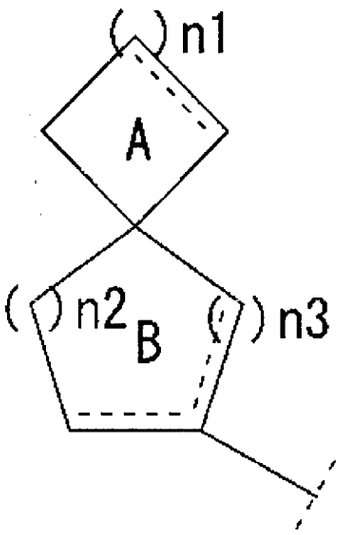
significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:



),

una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

23) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde el anillo espiro AB está representado por la fórmula:



(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

24) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde el número de los sustituyentes iguales o diferentes del anillo espiro AB es 1, 2 o 3.

25) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22),

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_4,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_4,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_4,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_4,

(6) un grupo alcoxi C_1-C_4 alquilo (C_1-C_4),

(7) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4, o

(8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_4.

26) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 23),

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquenilo C_2-C_4,

(3) un grupo alquinilo C_2-C_4,

(4) un grupo alcoxi C_1-C_4 o

(5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al

menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_4.

27) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde m1 es 0 o 1.

28) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde m2 es 0.

29) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde n1 es 2 o 3.

30) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde n2 es 1 o 2.

31) El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el apartado anterior 22), donde n3 es 1 o 2.

32) Una composición farmacéutica, que comprende el

compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

33) Un medicamento agonista de GPR40, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), como un componente efectivo.

34) Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), como un componente efectivo.

35) Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con

cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), como un componente efectivo.

36) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), para la producción de un medicamento agonista de GPR40.

37) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), para la producción de un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico.

38) Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 22) a 31), para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas.

Efecto de la invención

El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el solvato del mismo de acuerdo con la presente invención son útiles como un medicamento para modular la función de GPR40, en particular, un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico para actuar como un agonista de GPR40. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el solvato del mismo son también útiles como un medicamento para tratar o prevenir la diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a glucosa, alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas y similares.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los sustituyentes utilizados en la presente son lo definido a continuación.

"alquilo C_1-C_6" hace referencia a un grupo alquilo lineal o ramificado que tenga 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo y hexilo. Se prefiere un grupo

alquilo lineal o ramificado que tenga 1 a 4 átomos de carbono. Son más preferidos, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o sec-butilo.

"alquenilo C_2-C_6" hace referencia a un grupo alquenilo lineal o ramificado que tenga 2 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, n-pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, 1-metilpropenilo, n-hexenilo, isohexenilo, 1,1-dimetilbutenilo, 2,2-dimetilbutenilo, 3,3-dimetilbutenilo, 3,3-dimetilpropenilo y 2-etilbutenilo. Se prefiere un grupo alquenilo lineal o ramificado que tenga 2 a 4 átomos de carbono. Son más preferidos, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo o isopropenilo.

"alquinilo C_2-C_6" hace referencia a un grupo alquinilo lineal o ramificado que tenga 2 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, etinilo, prop-2-in-1-ilo (propargilo), prop-1-in-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo, pentinilo y hexinilo. Se

prefiere un grupo alquinilo lineal o ramificado que tenga 2 a 4 átomos de carbono. Son más preferidos, etinilo, prop-2-in-1-ilo (propargilo) o prop-1-in-1-ilo.

"alcoxi C_1-C_6" es un sustituyente representado por la fórmula: -O-(alquilo C_1-C_6), e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropiloxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi (ter-butoxi), pentiloxi, ter-pentiloxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo alcoxi representado por la fórmula: -O-(alquilo C_1-C_4). Son más preferidos, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropiloxi.

"alquileno C_2-C_6" hace referencia a un grupo alquileno lineal o ramificado que tenga 2 a 6 átomos de carbono y puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, hidroxi u oxo. Sus ejemplos incluyen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ y $-(CH_2)_6-$.

"Hidroxi alquilo C_1-C_6" hace referencia al grupo "alquilo C_1-C_6" definido con anterioridad, mono o disustituido con un grupo hidroxi, preferentemente monosustituido con un grupo

hidroxi, e incluye, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiloetilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo y 6-hidroxihexilo. Se prefiere hidroxi alquilo C_1-C_4. Es más preferido hidroxilmetilo.

"alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6)" hace referencia al grupo "alquilo C_1-C_6" definido con anterioridad, mono o disustituido con el grupo "alcoxi C_1-C_6" definido con anterioridad, e incluye, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-1-metiloetilo, 1,2-dimetoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 2,3-dietoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo, pentilooximetilo y hexilooximetilo. Se prefiere alcoxi C_1-C_4 alquilo (C_1-C_4). Es más preferido un alquilo (C_1-C_4) mono-(alcoxi C_1-C_4)-sustituido tal como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo y

4-metoxibutil. Es aún más preferido metoximetilo.

El grupo representado por la fórmula: $-CONR^{11}R^{12}$ incluye, por ejemplo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metil(etil)aminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, metil(n-propil)aminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, di-n-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, di-n-pentilaminocarbonilo, metil(n-pentil)aminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, di-hexilaminocarbonilo y metil(hexil)aminocarbonilo. Se prefiere metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo.

"Un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre", también referido como un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, es preferentemente un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. Es más preferido un grupo

heteroarilo de cinco miembros que tenga 1 a 4 átomos de nitrógeno y, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre. Los ejemplos del grupo heteroarilo de cinco miembros incluyen pirolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo. Se prefiere tetrazolilo, oxazolilo o tiazolilo y es más preferido tetrazolilo u oxazolilo. Se prefiere especialmente tetrazolilo.

Es un sustituyente para el grupo heteroarilo de cinco miembros, preferentemente, un grupo alquilo C_1-C_6, más preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4. Es aún más preferido metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Se prefiere especialmente metilo.

"Un átomo de halógeno" hace referencia a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

"Un grupo saliente" hace referencia a un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metansulfoniloxi,

un grupo para-toluensulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi, un grupo acetilo o un grupo trifluorometansulfoniloxi, y es preferentemente un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la siguiente explicación del método de preparación, un grupo saliente de Lv_1 es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metansulfoniloxi, un grupo para-toluensulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi o un grupo trifluorometansulfoniloxi, más preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo metansulfoniloxi.

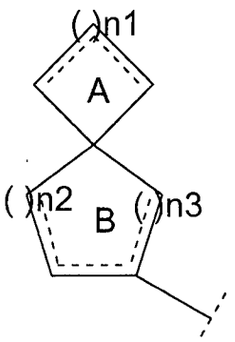
Un grupo saliente de Lv_2 es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metansulfoniloxi, un grupo para-toluensulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi, un grupo acetilo o un grupo trifluorometansulfoniloxi, más preferentemente un metansulfoniloxi, un grupo trifluorometansulfoniloxi o un grupo acetilo.

Preferentemente, L_1 y L_2 son cada uno en forma independiente, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metansulfoniloxi, un grupo para-toluensulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi, un grupo dimetilsulfonio o un grupo

trifluorometansulfoniloxi. Más preferentemente, L_1 y L_2 son cada uno en forma independiente, un átomo de bromo o un grupo metansulfoniloxi.

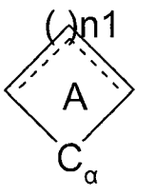
"Un grupo protector de hidroxi" según lo utilizado en la presente hace referencia a un grupo protector de hidroxi con base de éter o acetilo. El grupo protector de hidroxi con base de éter hace referencia a, por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo bencilo, un grupo parametoxi bencilo, un grupo ter-butildifenilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo o un grupo trimetilsililo, y es preferentemente un grupo tetrahidropiranilo, un grupo parametoxi bencilo, un grupo ter-butildifenilsililo o un grupo ter-butildimetilsililo. El grupo protector de hidroxi con base de acetilo es un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo para-nitrobenzoilo, preferentemente un grupo acetilo.

"Anillo espiro AB" representado por la siguiente fórmula estructural parcial:

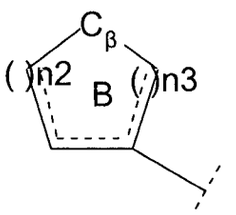


(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad)

hace referencia a un hidrocarburo monoespiro con dos anillos monocíclicos, donde un átomo α de carbono del anillo A representado por la siguiente fórmula estructural parcial:



es un átomo de espiro-carbono idéntico a un átomo α de carbono del anillo B representado por la siguiente fórmula estructural parcial:

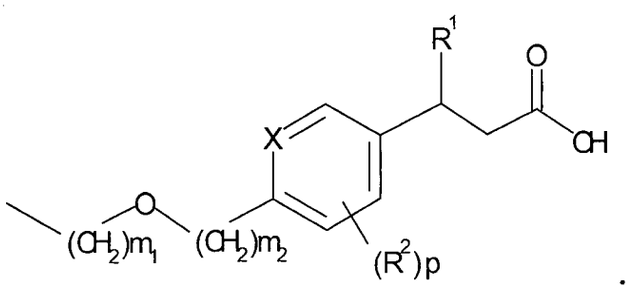


,

y ambos anillos son espiro-condensados ("espiro-unidos") en el átomo de espiro-carbono. El siguiente símbolo unido al anillo B



hace referencia a la siguiente fórmula estructural parcial:

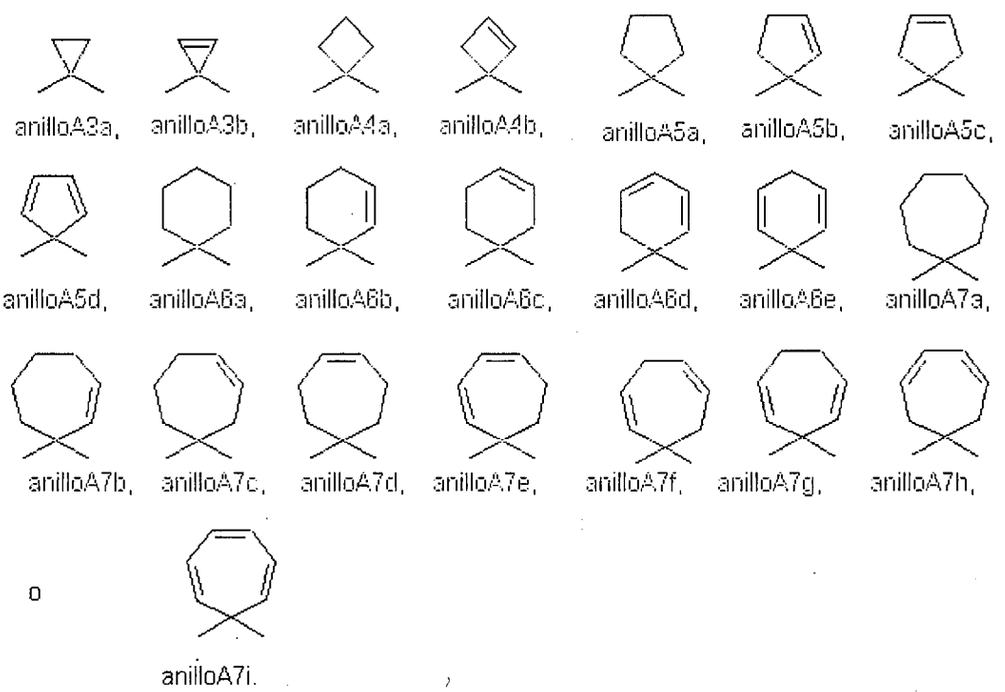


.

"El anillo A del anillo espiro AB" hace referencia a una parte del anillo A del anillo espiro AB mencionado con anterioridad, que es un anillo hidrocarburado saturado o no saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente tiene 1 a 3 enlaces dobles, preferentemente un enlace doble en el anillo.

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente 2 o 3.

Los ejemplos del "anillo A del anillo espiro AB" son como sigue:



Se prefiere el anillo A3a, anillo A4a, anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A5d, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A6d, anillo A6e, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c, anillo A7d, anillo A7e, anillo A7f, anillo A7g, anillo A7h o anillo A7i. Es más preferido el anillo A3a, anillo A4a, anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A5d, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A6d, anillo A6e, anillo A7a,

anillo A7b, anillo A7c o anillo A7d. Son aún más preferidos el anillo A3a, anillo A4a, anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b o anillo A7a.

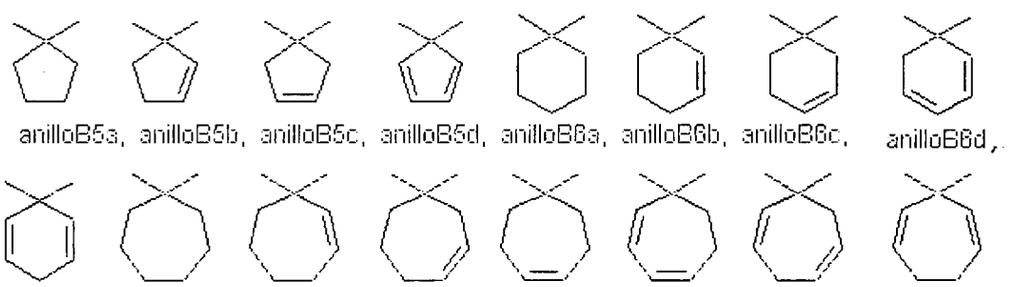
En otra realización de la presente invención, se prefiere el anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A5d, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A6d, anillo A6e, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c, anillo A7d, anillo A7e, anillo A7f, anillo A7g, anillo A7h o anillo A7i. Es más preferido el anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c o anillo A7d. Es aún más preferido el anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b o anillo A7a.

"El anillo B del anillo espiro AB" hace referencia a una parte del anillo B del anillo espiro AB, que es un anillo hidrocarburado saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente tiene 1 o 2 enlaces dobles, preferentemente un enlace doble en el anillo.

n2 es 1, 2, 3 o 4; n3 es 0, 1 o 2; y n2 + n3 es 2, 3 o 4. Preferentemente, n2 es 1, 2 o 3; n3 es 0, 1, o 2; y n2

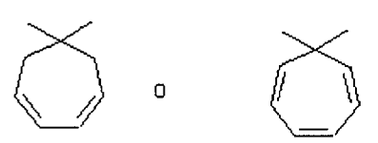
+ n3 es 2 o 3. Más preferentemente, n2 es 1 o 2; n3 es 1 o 2; y n2 + n3 es 3.

Los ejemplos del "anillo B del anillo espiro AB" son como sigue:



anilloB5a, anilloB5b, anilloB5c, anilloB5d, anilloB6a, anilloB6b, anilloB6c, anilloB6d,

anilloB6e, anilloB7a, anilloB7b, anilloB7c, anilloB7d, anilloB7e, anilloB7f, anilloB7g,

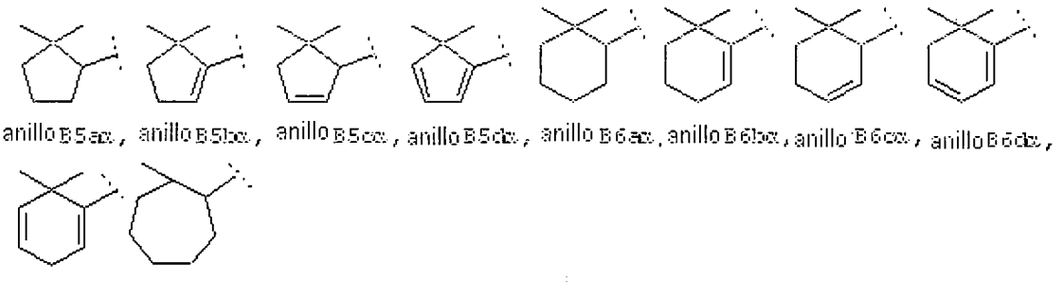


anilloB7h, o anilloB7i.

Se prefiere el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B5d, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B6d, anillo B6e o anillo B7a. Es más preferido el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c o anillo B7a. En otra realización de la presente invención, se prefiere el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B5d, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B6d o anillo B6e.

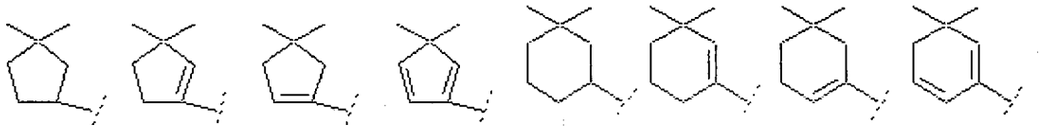
Siendo más específicos, los ejemplos del "anillo B del

anillo espiro AB" son como sigue:

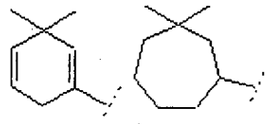


anillo B5aα, anillo B5bα, anillo B5cα, anillo B5dα, anillo B6aα, anillo B6bα, anillo B6cα, anillo B6dα,

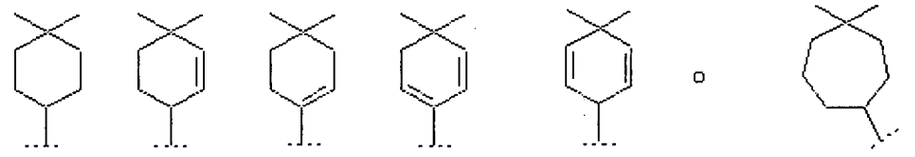
anillo B6eα, anillo B7aα,



anillo B5aβ, anillo B5bβ, anillo B5cβ, anillo B5dβ, anillo B6aβ, anillo B6bβ, anillo B6cβ, anillo B6dβ,

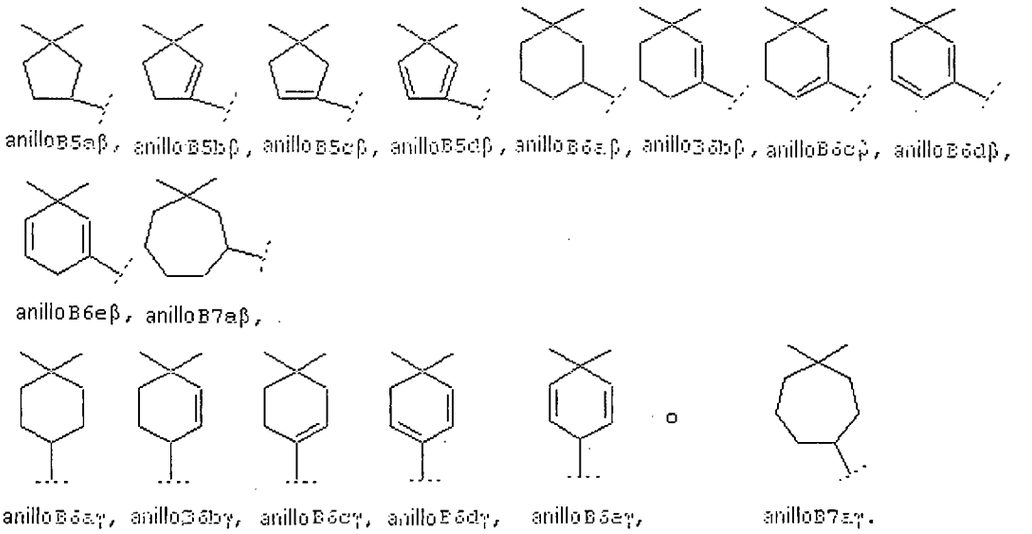


anillo B6eβ, anillo B7aβ,

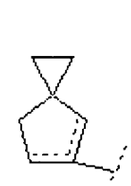


anillo B6aγ, anillo B6bγ, anillo B6cγ, anillo B6dγ, anillo B6eγ, o anillo B7aγ.

Se prefiere como sigue:



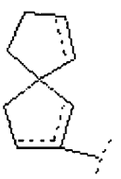
El anillo espiro AB es preferentemente como sigue:



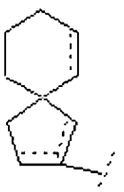
anillo A3aB5 β,



anillo A4aB5 β,



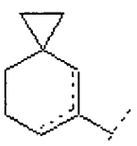
anillo A5B5 β,



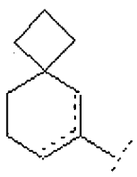
anillo A6B5 β,



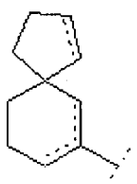
anillo A7aB5 β,



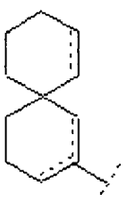
anillo A3aB6 β,



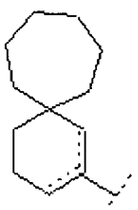
anillo A4aB6 β,



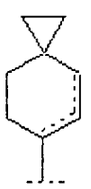
anillo A5B6 β,



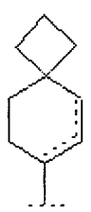
anillo A6B6 β,



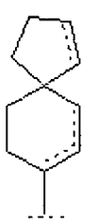
anillo A7aB6 β,



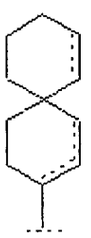
anillo A3aB6 γ,



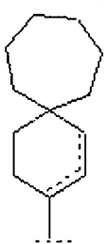
anillo A4aB6 γ,



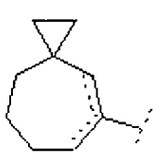
anillo A5B6 γ,



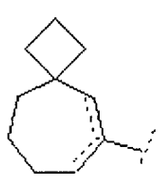
anillo A6B6 γ,



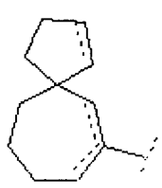
anillo A7aB6 γ,



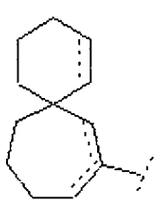
anillo A3aB7 β,



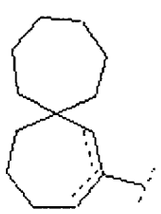
anillo A4aB7 β,



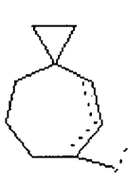
anillo A5B7 β,



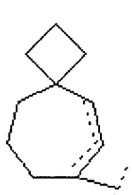
anillo A6B7 β,



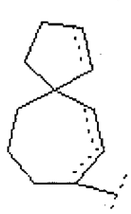
anillo A7aB7 β,



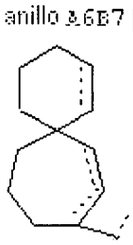
anillo A3aB7 γ,



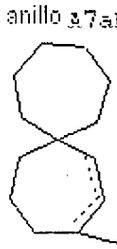
anillo A4aB7 γ,



anillo A5B7 γ,



anillo A6B7 γ,

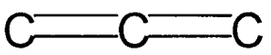


anillo A7aB7 γ

(donde el símbolo representado por lo siguiente:

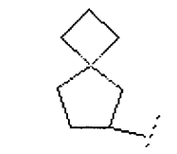
---

significa un enlace simple o un enlace doble con la salvedad de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:

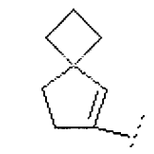


.)

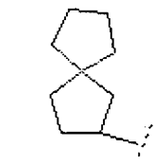
Más preferentemente, el anillo espiro AB es representado por lo siguiente:



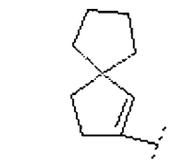
anillo A4aB5aβ,



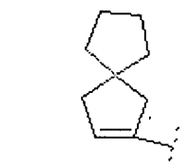
anillo A4aB5bβ,



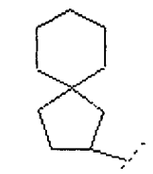
anillo A5aB5aβ,



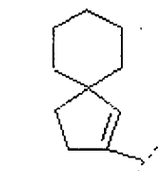
anillo A5aB5bβ,



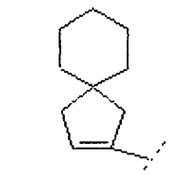
anillo A5aB5cβ,



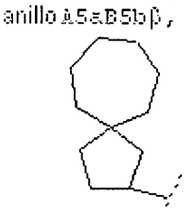
anillo A6aB5aβ,



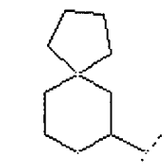
anillo A6aB5bβ,



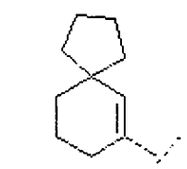
anillo A6aB5cβ,



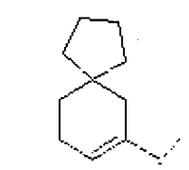
anillo A7aB5aβ,



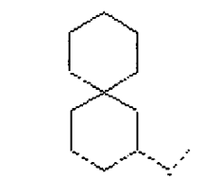
anillo A5aB6aβ,



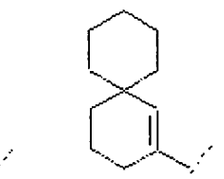
anillo A5aB6bβ,



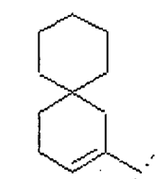
anillo A5aB6cβ,



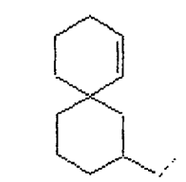
anillo A6aB6aβ,



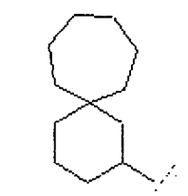
anillo A6aB6bβ,



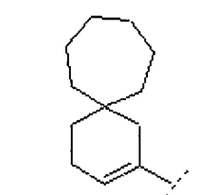
anillo A6aB6cβ,



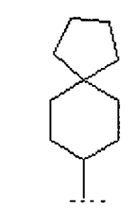
anillo A6bB6aβ,



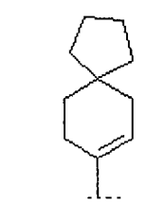
anillo A7aB6aβ,



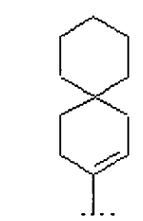
anillo A7aB6cβ,



anillo A5aB6aγ,

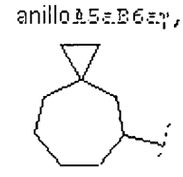


anillo A5aB6cγ,



anillo A6aB6cγ,

o



anillo A3aB7aβ,

a saber, es un anillo espiro que no tiene enlaces dobles tal como un anillo A4aB5aβ, anillo A5aB5aβ, anillo A6aB5aβ, anillo A7aB5aβ, anillo A5aB6aβ, anillo A6aB6aβ, anillo

A7aB6aβ, anillo A5aB6aγ o A3aB7aβ; o un anillo espiro que tiene un doble enlace tal como un anillo A4aB5bβ, anillo A5aB5bβ, anillo A5aB5cβ, anillo A5aB6bβ, anillo A5aB6cβ, anillo A6aB6bβ, anillo A6aB6cβ, anillo A6bB6aβ, anillo A7aB6cβ, anillo A5aB6cγ o anillo A6aB6cγ.

Es aún más preferido un anillo A5aB6aβ, anillo A5aB6bβ, anillo A5aB6cβ, anillo A6aB6aβ, anillo A6aB6bβ o anillo A6aB6cβ.

Es especialmente preferible como un anillo espiro que no tiene enlaces dobles, el anillo A5aB6aβ o anillo A6aB6aβ.

Es especialmente preferible como un anillo espiro con un enlace doble, un anillo A5aB6bβ, anillo A5aB6cβ, anillo A6aB6bβ o anillo A6aB6cβ.

En forma similar, en otra realización, el anillo espiro AB es preferentemente una combinación de un anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c o anillo A7d con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c. El anillo espiro AB es preferentemente una combinación de un

anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c.

Aún más preferentemente, el anillo espiro AB es una combinación de un anillo A5a con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación de un anillo A6a con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación de un anillo A6b con un anillo B6a; una combinación de un anillo A7a con un anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c; o una combinación de un anillo A7d con un anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c.

En forma similar, en otra realización, el anillo espiro AB es más preferentemente una combinación de un anillo B5a con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d; una combinación de un anillo B5b con un anillo A5a o anillo A6a; una combinación de un anillo B5c con un anillo A5a o anillo A6a; una combinación de un anillo B6a con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d; una combinación de

un anillo B6b con un anillo A5a o anillo A6a; o una combinación de un anillo B6c con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d.

Además, en otra realización de la presente invención, el anillo espiro AB es preferentemente una combinación de un anillo A3a, anillo A4a, anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B7a o anillo B7b. Más preferentemente, el anillo espiro AB es una combinación de un anillo A3a con un anillo B7a o anillo B7b; una combinación de un anillo A4a con un anillo B5a o anillo B5c; una combinación de un anillo A5a con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación de un anillo A6a con un anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación de un anillo A6b con un anillo B6a; una combinación de un anillo A7a con un anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c; o una combinación de un anillo A7d con un anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c.

En forma similar, en otra realización, el anillo espiro AB es preferentemente una combinación de un anillo B5a con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d; una combinación de un anillo B5b con un anillo A5a o anillo A6a; una combinación de un anillo B5c con un anillo A5a o anillo A6a; una combinación de un anillo B6a con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d; una combinación de un anillo B6b con un anillo A5a o anillo A6a; una combinación de un anillo B6c con un anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a, o anillo A7d; una combinación de un anillo B7a con un anillo A3a; o una combinación de un anillo B7b con un anillo A3a.

"Que puede sustituirse con sustituyentes iguales o diferentes" significa que un anillo espiro AB no está sustituido o se sustituye con uno o más sustituyentes iguales o diferentes.

Los sustituyentes del "anillo espiro AB" son 1 a 5, preferentemente 1 a 3, grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, oxo o alcoxi C_1-C_6 iguales o diferentes, más preferentemente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi u oxo iguales o diferentes.

Preferentemente el grupo alquilo C_1-C_6 es un grupo alquilo C_1-C_4. Aún más preferentemente, los sustituyentes del anillo espiro AB son 1 a 5 grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o hidroxi iguales o diferentes. Son especialmente preferidos preferentemente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi iguales o diferentes.

Más aún, se prefiere un anillo espiro AB no sustituido.

Los sustituyentes del "anillo A del anillo espiro AB" son 1 a 5, preferentemente 1 a 3, grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, oxo o alcoxi C_1-C_6 iguales o diferentes, más preferentemente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi u oxo iguales o diferentes. Preferentemente el grupo alquilo C_1-C_6 es un grupo alquilo C_1-C_4. Aún más preferentemente, los sustituyentes del anillo A son 1 a 5 grupos metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo iguales o diferentes. Son especialmente preferidos preferentemente 1 a 3 grupos metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo iguales o diferentes.

Más aún, preferentemnte "el anillo A del anillo espiro AB" no está sustituido.

Los sustituyentes del "anillo B del anillo espiro AB" son 1 a 5, preferentemente 1 a 3, grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, oxo o alcoxi C_1-C_6 iguales o diferentes. Se prefieren 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi u oxo iguales o diferentes. Son más preferidos 1 a 5 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi iguales o diferentes. Son aún más preferidos 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi iguales o diferentes.

Más aún, preferentemnte "el anillo B del anillo espiro AB" no está sustituido.

Preferentemente, R^1 es un grupo alquinilo C_2-C_6 o un grupo alcoxi C_1-C_6.

La configuración del átomo de carbono unido a R^1 es racemato (RS o (+-)), R, S, (-) o (+), y preferentemente S o (-).

Preferentemente, R^2 es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_1-C_6.

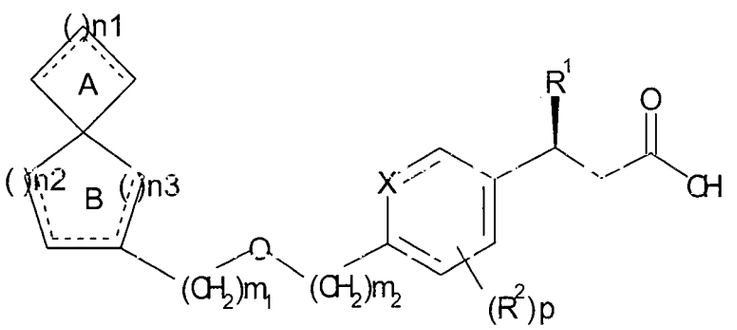
p es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1, más preferentemente 0.

Preferentemente, X es un átomo de carbono.

Preferentemente, m1 es 0 o 1, más preferentemente 1.

Preferentemente, m2 es 0.

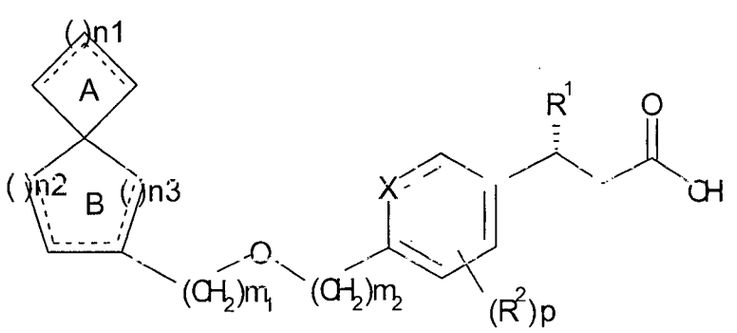
Preferentemente, la fórmula general [Ia] es la siguiente:



[Ia - 2]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

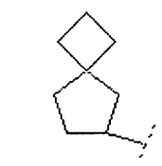
En forma similar, se prefiere



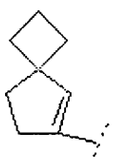
[Ia - 3]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

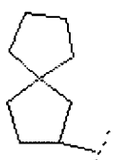
Es más preferida la fórmula general [Ia-2] o [Ia-3] donde "el anillo espiro AB" es como sigue:



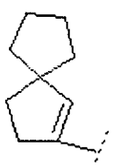
anillo$_{A4aB5a}$ β,



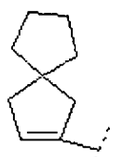
anillo$_{A4aB5b}$ β,



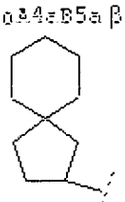
anillo$_{A5aB5a}$ β,



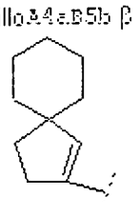
anillo$_{A5aB5b}$ β,



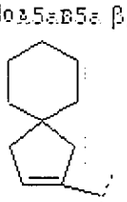
anillo$_{A5aB5c}$ β,



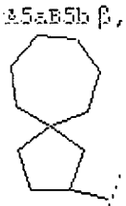
anillo$_{A6aB5a}$ β,



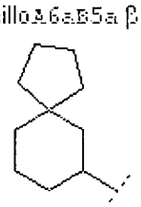
anillo$_{A6aB5b}$ β,



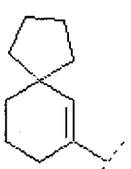
anillo$_{A6aB5c}$ β,



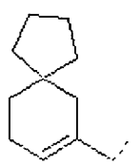
anillo$_{A7aB5a}$ β,



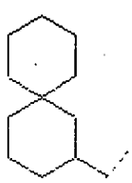
anillo$_{A5aB6a}$ β,



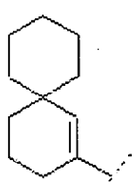
anillo$_{A5aB6b}$ β,



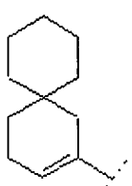
anillo$_{A5aB6c}$ β,



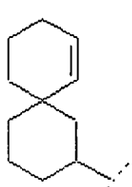
anillo$_{A6aB6a}$ β,



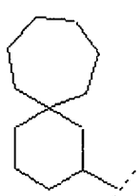
anillo$_{A6aB6b}$ β,



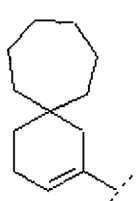
anillo$_{A6aB6c}$ β,



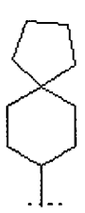
anillo$_{A6bB6a}$ β,



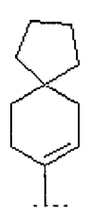
anillo$_{A7aB6a}$ β,



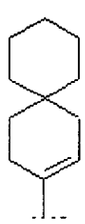
anillo$_{A7aB6c}$ β,



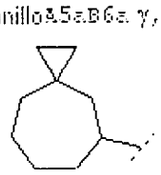
anillo$_{A5aB6a}$ γ,



anillo$_{A5aB6c}$ γ,



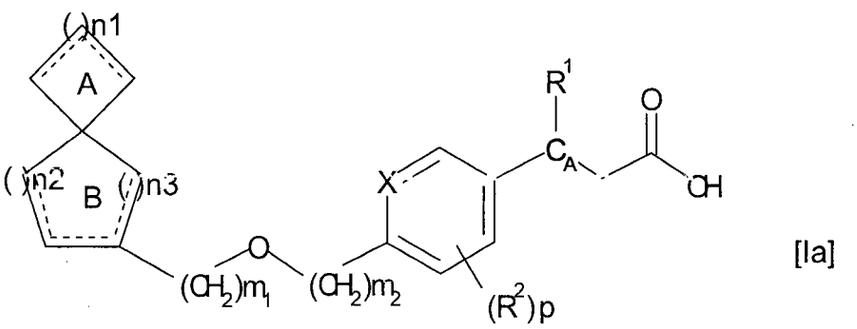
anillo$_{A6aB6c}$ γ,



anillo$_{A3aB7a}$ β.

"El átomo de carbono bencílico" hace referencia al átomo de carbono representado por "C_A" a continuación y sustituido

con R^1 en la fórmula general [Ia] o [I] (es decir, el átomo de carbono en un grupo metina):

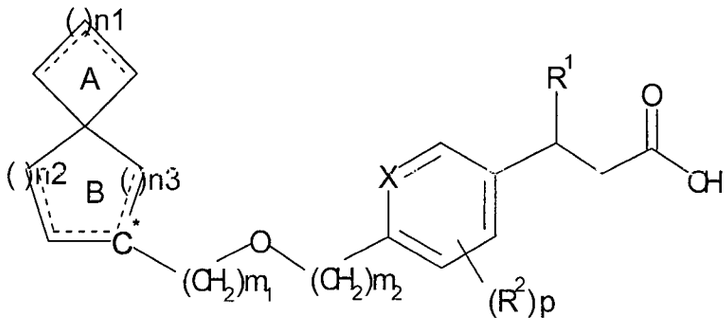


[Ia]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

Si el átomo de carbono es un átomo de carbono quiral, "la quiralidad en el carbono bencílico" hace referencia a la quiralidad del "átomo de carbono bencílico" mencionado con anterioridad. La quiralidad se expresa como, por ejemplo, racemato, R-isómero, S-isómero, (-)-isómero o (+)-isómero. Lo mismo se aplicará a un átomo de carbono tal en las fórmulas generales [I], [Ia] e intermediarios del mismo utilizados en la presente descripción.

"El átomo de carbono en la unión de espiro" hace referencia al átomo de carbono representado por C* a continuación entre los átomos de carbono del anillo espiro AB en la fórmula general [Ia] o [I]:



[Ia]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

Si el átomo de carbono es un átomo de carbono quiral, "la quiralidad del átomo de carbono en la unión de espiro" hace referencia a la quiralidad del "átomo de carbono en la unión de espiro" mencionado con anterioridad. La quiralidad se expresa como, por ejemplo, racemato, R-isómero, S-isómero, (-)-isómero, (+)-isómero, quiral: A o quiral: B. Lo mismo se aplicará a un átomo de carbono tal en las fórmulas generales [I], [Ia] e intermediarios del mismo utilizados en la presente descripción.

"Una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto representado por la fórmula general [I] (de aquí en más denominado compuesto de la presente invención o Compuesto [I])" o "una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto representado por la fórmula general [Ia] (de aquí en más

denominado compuesto de la presente invención o Compuesto [Ia])" puede ser cualquier sal con la salvedad de que sea una sal no tóxica formada con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en el caso del compuesto que tiene un grupo básico tal como un grupo amino en la molécula, puede utilizarse una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico y una sal con un aminoácido acídico. En el caso del compuesto que tiene un grupo acídico tal como un grupo carboxilo y un grupo sulfónico en la molécula, puede utilizarse una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y una sal con un aminoácido básico.

Los ejemplos de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico o similares.

Los ejemplos de la sal con un ácido orgánico incluyen una sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido

bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico o similares.

Los ejemplos de la sal con un aminoácido acídico incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

Los ejemplos de la sal con una base inorgánica incluyen una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio o una sal de amonio. Se prefiere una sal de sodio, una sal de potasio, o una sal de calcio, siendo más preferida una sal de sodio o una sal de calcio.

Los ejemplos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilenediamina, tris(hidroximetil) metilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenziletilenediamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina o similares. Se prefiere una sal con etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina o N,N-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con lisina, arginina o similares. Se prefiere una sal

con lisina.

Cada sal puede obtenerse mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia] con una base inorgánica, una base orgánica, una base inorgánica, un ácido orgánico o un aminoácido básico o acídico de acuerdo con un método conocido per se.

"El solvato" hace referencia al compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo al cual se coordine una molécula de solvente, que incluye un hidrato. Preferentemente, el solvate es un solvato aceptable para uso farmacéutico, e incluye, por ejemplo, un monohidrato, un 1/2-hidrato, un dihidrato, un monohidrato de sal de sodio, un monometanolato, un monoetanolato, un 1-propanolato, un 2-propanolato, un monoacetonitrilato y un diclorhidrato 2/3 etanolato del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia].

El solvato puede obtenerse mediante un método conocido per se.

Además, existen numerosos isómeros del compuesto

representado por la fórmula [I] o [Ia]. Por ejemplo, pueden existir isómeros geométricos E y Z. También, en el caso en que esté presente en la molécula un átomo de carbono quiral, pueden existir enantiómeros y diastereómeros como un estereoisómero basado en el átmo de carbono quiral. En el caso en que esté presente una quiralidad axial en la molécula, pueden existir estereoisómeros basados en la quiralidad axial. En algunos casos, pueden existir isómeros tautoméricos. Por consiguiente, todos estos isómeros y una mezcla de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia] puede etiquetarse con un isótopo tal como ^{3}H, ^{14}C y ^{35}S.

Es preferible que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo sea sustancialmente purificado. Más preferentemente, el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo se purifica de modo de obtener una pureza del 80% o más.

De acuerdo con la presente invención, un profármaco del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia] puede ser útil como un medicamento. "El profármaco" hace referencia a un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo química o metabólicamente degradable y que revela un efecto farmacéutico original luego de recuperar su forma de compuesto original mediante, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o degradación bajo una condición fisiológica una vez administrado al organismo. Pueden también incluirse un complejo unido en forma no covalente y una sal. Por ejemploo, el profármaco se utiliza para mejorar la velocidad de absorción en la administración oral de un fármaco al sitio blanco. Un sitio de modificación del compuesto de la presente invención puede ser un grupo funcional altamente reactivo tal como un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo mercapto.

Específicamente, un grupo modificante para un grupo hidroxi incluye un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo a pivaloilo, un grupo palmitoilo,

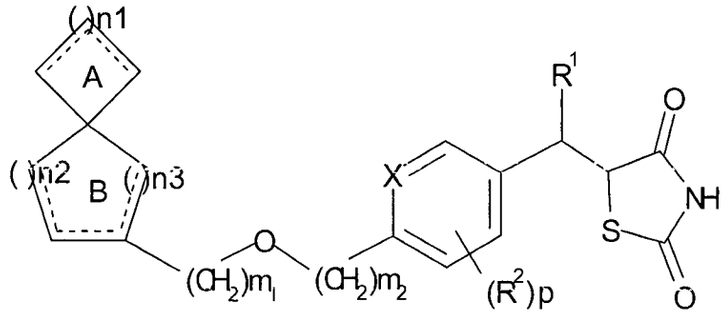
un grupo benzoilo, 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo o un grupo fumarilo. También se incluye una sal de sodio de un grupo 3-carboxibenzoilo o 2-carboxietilcarbonilo, etc.

Específicamente, un grupo modificante para un grupo carboxilo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo ter-butilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetiloaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo benzilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolin etilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo o un grupo ftalidilo.

Específicamente, un grupo modificante para un grupo amino incluye un grupo ter-butilo, un grupo docosanoilo, un

grupo pivaloilmetiloxi, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoilo, un grupo pentilcarbamoilo, un grupo 3-metiltio- 1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo- 1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilo o un grupo pirolidil metilo.

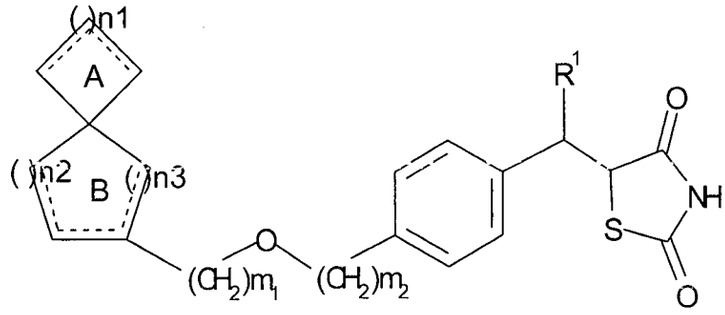
En la presente invención, el compuesto espiro representado por la siguiente fórmula general [IIa] o [II], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo exhibe el mismo efecto que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo, y puede utilizarse como el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.



[IIa]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.)

Un ejemplo preferido del compuesto representado por la fórmula general [IIa] es el compuesto representado por la siguiente fórmula:



[II]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

También, cada sustituyente en las fórmulas generales [IIa] y [II] es lo definido en la fórmula general [I] o [Ia].

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse por la mezcla apropiada del compuesto espiro representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal

aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo con al menos una clase de un vehículo aceptable para uso farmacéutico y similares en cantidades apropiadas de acuerdo con métodos conocidos per se en la técnica de preparaciones farmacéuticas. La cantidad del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo in la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,1 a 100% en peso del peso total de la composición, pero varía dependiendo de una forma de dosificación, una dosis y similares.

Los ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, etc., o preparaciones parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, gotas oculares, agentes transnasales, agentes transpulmonares, etc.

"El vehículo aceptable para uso farmacéutico" incluye varias sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas

normalmente utilizadas como un material para preparaciones farmacéuticas, los ejemplos son materiales de relleno, desintegrantes, aglutinantes, fluidizadores, lubricantes, etc., en la forma de una preparación sólida, o solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de la tonicidad, agentes tampones, agentes calmantes, etc., en la forma de una preparación líquida. Más aún, siendo necesario, pueden utilizarse otros aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes y edulcorantes.

Los ejemplos del material de relleno incluyen lactosa, sacarosa, D-mannitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, almidón de carboximetilo de sodio, hidroxipropil celulosa poco sustituida, goma arábiga y ácido silícico anhidro liviano.

Los ejemplos del desintegrante incluyen carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, almidón de carboximetilo de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa poco sustituida, hidroxipropil metil

celulosa y celulosa cristalina.

Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa de sodio, goma arábiga y polivinil pirrolidona.

Los ejemplos del fluidizador incluyen ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloide.

Los ejemplos del solvente incluyen agua purificada, etanol, propilen glicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Los ejemplos del agente solubilizante incluyen propilen glicol, D-mannitol, bencil benzoato, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropil celulosa, propilen glicol, povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerol.

Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen glucosa,

D-sorbitol, cloruro de sodio y D-mannitol.

Los ejemplos del agente tampón incluyen fosfato de hidrógeno de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos del conservante incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, dehidroacetato sodio y ácido sórbico.

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfito de sodio y ácido sórbico.

Los ejemplos del colorante incluyen un colorante alimenticio (por ej., food red No. 2 o 3, o food yellow No. 4 o 5, etc.) y β-caroteno.

Los ejemplos del edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirrizato de dipotasio y aspartamo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en forma oral o parenteral (por ej., tópica, rectal, intravenosa, etc.) en, no sólo humanos, sino

también en otros mamíferos (por ej., ratón, rata, hámster, cobayo, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, cabello, oveja, mono, etc.). Una dosis difiere de acuerdo con el sujeto, enfermedad, síntoma, forma de dosificación, vía de dosificación, etc. Por ejemplo, cuando la composición se administra en forma oral a un paciente adulto con un peso de aproximadamente 60 kg, la dosis del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia] de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo, que es un componente efectivo, normalmente oscila entre aproximadamente 1 mg y 2 g dairios. La dosis mencionada con anterioridad puede administrarse de una vez o en varias porciones divididas.

El compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo es apropiado para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con GPR40.

"La enfermedad relacionada con GPR40" incluye diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la

glucosa, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cetoacidosis, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, obesidad y aterosclerosis. En especial, se ejemplifica mediante diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas.

Diabetes mellitus hace referencia a diabetes mellitus tipo 1 y 2, y preferentemente a diabetes mellitus tipo 2.

Un sujeto adecuado administrado con el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, un solvato del mismo o una composición farmacéutica que contiene a cualquiera de los dichos, es preferentemente un paciente con una enfermedad relacionada con GPR40, con la mayor preferencia un paciente con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia,

alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas.

"Tratar", "siendo tratado" y "tratamiento" hacen referencia a aliviar o curar un síntoma o una enfermedad y/o un signo asociado con la misma, y aliviar la enfermedad.

"Prevenir", "siendo prevenido" y "prevención" hacen referencia a un método para retrasar o prevenir el comienzo de un síntoma o una enfermedad y un signo asociado con la misma, un método para prevenir que el sujeto adquiera un síntoma o una enfermedad y un signo asociado con la misma, un método para prevenir que el sujeto adquiera un síntoma o una enfermedad, o un método para reducir el riesgo del sujeto de adquirir un síntoma o una enfermedad.

El compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo es útil como un medicamento para modular la función de GPR40 (medicamento agonista de GPR40), y particularmente como un agente promotor de la secreción de insulina y un agente hipoglicémico gracias a su actividad agonista de GPR40.

Por ejemplo, los criterios diagnósticos para diabetes mellitus recomendados en Japón, Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) son como sigue.

De acuerdo con los criterios diagnósticos para diabetes mellitus expedidos por la Japan Diabetes Society (JDS) en 1999, diabetes mellitus hace referencia a cualquiera de las siguientes afecciones: nivel de glucosa en plasma en ayunas (FPG) de 126 mg/dl o más, nivel de glucosa en plasma dos horas post-carga (2hPG) en 75 g de ensayo de tolerencia a glucosa oral (OGTT) de 200 mg/dl o más y nivel de glucosa en plasma básico de 200 mg/dl o más.

También, el caso que no pertenece a la diabetes mellitus mencionada con anterioridad ni a la normal con una afección de nivel de glucosa en plasma en ayunas menor que 110 mg/dl o nivel de glucosa en plasma dos horas post-carga en 75 g de ensayo de tolerencia a glucosa oral (OGTT) menor que 140 mg/dl, se define como el tipo limítrofe (alteración de la regulación de glucosa: IGR).

De acuerdo con los criterios diagnósticos para diabetes

mellitus expedidos por la OMS en 1998 y por la American Diabetes Association (ADA) en 1997, diabetes mellitus hace referencia a afección de nivel de glucosa en plasma en ayunas de 126 mg/dl o más y nivel de glucosa en plasma dos horas post-carga en 75 g de ensayo de tolerencia a glucosa oral 200 mg/dl o más.

Estos criterios también se centran en detectar una población en alto riesgo de diabetes (prediabetes). Los síntomas durante la transición de prediabetes a diabetes mellitus incluyen alteración de la tolerancia a glucosa (IGT), alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas (IFG) y una combinación de las mismas. La alteración de la tolerancia a glucosa hace referencia a una afección que une un nivel de glucosa en plasma en ayunas <126 mg/dl y un nivel de glucosa en plasma dos horas post-carga en 75 g de ensayo de tolerencia a glucosa oral ≥140 mg/dl o <200 mg/dl. La alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas hace referencia a una afección que une un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥110 mg/dl o <126 mg/dl y un nivel de glucosa en plasma dos horas

post-carga en 75 g de ensayo de tolerencia a glucosa oral <140 mg/dl (ADA define la alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas como una afección que une un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥100 mg/dl o <126 mg/dl).

El compuesto de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo puede también utilizarse como un medicamento para prevenir o tratar la diabetes mellitus, diabetes mellitus limítrofe, alteración de la tolerancia a glucosa y alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas determinadas por los nuevos criterios mencionados con anterioridad. Más aún, el compuesto de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo puede prevenir la diabetes mellitus y la progresión de la diabetes mellitus limítrofe, alteración de la tolerancia a glucosa y alteración de la tolerancia a glucosa en diabetes mellitus.

El compuesto de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo es útil como un medicamento para tratar la diabetes mellitus con falla

secundaria a terapia con sulfonilurea. En el tratamiento de la diabetes mellitus con falla secundaria a terapia con sulfonilurea, un compuesto sulfonilurea o un agente promotor de la secreción de insulina de rápida acción no puede lograr un efecto promotor de la secreción de insulina, y por lo tanto su efecto hipoglicémico no es satisfactorio. Incluso para los pacientes con tal diabetes mellitus, puede utilizarse el compuesto de la presente invención, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

El compuesto sulfonilurea hace referencia a un compuesto con una estructura de sulfonilurea o un derivado del mismo, e incluye tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida y glibuzol.

El agente promotor de la secreción de insulina de rápida acción hace referencia a un compuesto que no tenga estructuras de sulfonilurea y que promueva la secreción de insulina a partir de células β pancreáticas como un compuesto sulfonilurea, e incluye un compuesto glinida tal como

repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de una sal de calcio del mismo.

El compuesto espiro representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo puede utilizarse en combinación (a menudo referido en la presente como uso combinado) con uno o más fármacos (a menudo referidos en la presente como fármacos en uso combinado) en un modo convencional en el campo farmacéutico.

El compuesto espiro representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo y el fármaco en uso combinado pueden administrarse si limitación respecto al tiempo. Estos pueden administrarse al sujeto en la forma de una preparación en combinación, o administrarse en forma simultánea o separada con un intervalo. Estos pueden utilizarse como un medicamento en la forma de un kit que comprenda la composición farmacéutica de la presente invención y el fármaco en uso combinado. Una dosis del fármaco en uso combinado puede

emplearse conforme con la dosis utilizada en el campo clínico y puede seleccionarse en forma apropiada de acuerdo con el sujeto, enfermedad, síntoma, forma de dosificación, vía de dosificación, duración de la dosificación, combinación, etc. El método para la dosificación del fármaco en uso combinado no tiene limitaciones particulares y puede emplearse cualquier método siempre que se combinen el compuesto de la presente invención, una sal del mismo o un solvato del mismo, y el fármaco en uso combinado.

El fármaco en uso combinado incluye

(1) un fármaco para tratar o prevenir la hiperlipidemia;

(2) un fármaco para tratar o prevenir la obesidad;

(3) un fármaco para tratar o prevenir la diabetes mellitus;

(4) un fármaco para tratar o prevenir la complicación de la diabetes; y

(5) un fármaco para tratar o prevenir la hipertensión. Pueden utilizarse uno a tres de los fármacos combinados anteriores en combinación con el compuesto espiro

representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

"El fármaco para tratar y/o prevenir la hiperlipidemia" incluye, por ejemplo, el inductor de la apolipoproteína-A1 (Apo-A1), el inhibidor de la colesteril éster transferasa (CETP), inhibidor de la lipasa endotelial, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, activador de la lipasa de lipoproteína (LPL), inhibidor de la proteína de la transferasa microsomal de triglicéridos (MTP), agonista del receptor PPARα y un agonista del receptor PPARδ.

"El fármaco para tratar y/o prevenir la obesidad" incluye, por ejemplo, el inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa 1 (ACC1), inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa 2 (ACC2), agonista del receptor de bombesina subtipo 3 (BRS-3), inhibidor de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), antagonista del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), agonista del receptor de leptina, agonista del receptor de melanocortina (MC), antagonista del receptor neuropéptido Y5 (NPY5), inhibidor de perilipina,

inductor/activador de la proteína de desacoplamiento (UCP), inhibidor 11β-HSD-1, agonista del receptor de adiponectina, activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), agonista/antagonista del receptor PPARγ y agonista del receptor β3 adrenérgico.

"El fármaco para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus" incluye, por ejemplo, preparación de insulina (inyección), inhibidor de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPase), antagonista del receptor del glucagón, antagonista del receptor de glucocorticoides, activador de la glucoquinasa, inhibidor de la glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT), inhibidor de la glicógeno fosforilasa (GP), inhibidor de la glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), agonista de GPR40, inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTPase 1B), inhibidor de la piruvato dehidrogenasa quinasa (PDHK), inhibidor de SGLUT, inhibidor de inositol fosfatasa que contiene el dominio SH2 (SHIP2), inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV),

análogo del péptido tGLP-1, inhibidor de la α-glucosidasa, realzador de la sensibilidad a insulina, agonista del receptor de sulfonilurea (agente SU), fármaco promotor de la secreción de insulina de rápida acción (nateglinida), agonista de bajo peso molecular del receptor tGLP-1, preparación de insulina oral de bajo peso molecular, biguanidas, inhibidor 11β-HSD-1, agonista del receptor de adiponectina, activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), agonista/antagonista del receptor PPARγ y agonista del receptor β3 adrenérgico.

"El fármaco para tratar y/o prevenir la complicación de la diabetes" incluye, por ejemplo, inhibidor de la producción de productos finales de glicación avanzada (AGE), inhibidor de la aldosa reductasa, antagonista del reeptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) e inhibidor de la proteína quinasa Cβ (PKC β).

"El fármaco para tratar o prevenir la hipertensión" incluye, por ejemplo, α bloqueador, β bloqueador, inhibidor

de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor ACE), bloqueador del canal de calcio e inhibidor de la renina.

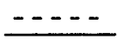
Se explicará a continuación un método representativo para preparar el compuesto de la presente invención, sin implicar limitación alguna a la presente invención. Se comprenderá que el compuesto de la presente invención puede prepararse de acuerdo con un método conocido per se. Luego de la preparación del compuesto de la presente invención, el orden de la reacciones puede cambiarse en forma apropiada. A saber, puede comenzarse por cualquier paso o puede someterse cualquier sustituyente a la primera reacción siempre que se considere razonable.

Un paso para convertir un sustituyente (es decir, conversión o modificación adicional de un sustituyente, que incluye, por ejemplo oxidación o reducción de un sustituyente) puede insertarse en forma opcional entre cada paso. Un grupo funcional reactivo, si lo hay, puede protegerse o desprotegerse en forma apropiada. Además, puede utilizarse en forma apropiada cualquier otro agente diferente a los

reactivos ejemplificados para promover la reacción. También, si se requiere, puede llevarse a cabo una reacción bajo condición de hidrólisis (por ejemplo, bajo atmósfera de nitrógeno).

Un compuesto aislado en cada paso puede aislarse y purificarse mediante un método convencional seleccionado en forma apropiada de cristalización, recristalización, destilación, separación líquida-líquida, cromatografía en columna y HPLC preparativa, etc., o una combinación de los mismos. En algunos casos, el paso siguiente puede iniciarse sin aislar o purificar un compuesto obtenido en cada paso.

En los siguientes métodos de preparación, "temperatura ambiente" hace referencia a una temperatura de 1 a 40°C. También, en las siguientes fórmulas, un enlace representado por el símbolo:



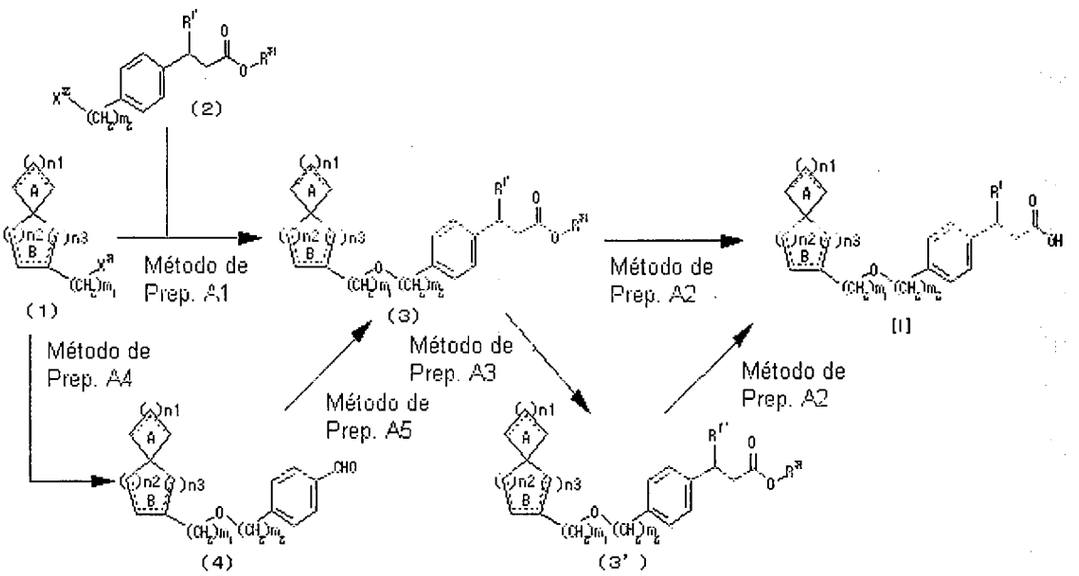
significa un enlace simple o un enlace doble con la salvedad de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:

C═C═C

de acuerdo con lo descripto con anterioridad.

También, por ejemplo, "un compuesto representado por la Fórmula (General) (1)" puede también representarse como "Compuesto (1)".

Método de Preparación A



(donde $R^{1'}$ es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquenilo C_2-C_6, un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo fenilo, un grupo hidroxi, un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con

un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo);

$R^{1''}$ es un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo hidroxi alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6), $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6), o un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6;

X^{51} y X^{52} son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo hidroxi o un grupo saliente;

R^{51} es un grupo alquilo C_1-C_6; y otros símbolos son lo definido con anterioridad).

Los Ejemplos del Método de Preparación A se muestran en los Métodos de Preparación A1 a A5 a continuación.

Método de Preparación A1

El Compuesto (3) puede obtenerse a partir del Compuesto (1) y el Compuesto (2) de acuerdo con el siguiente Paso 1 o Paso 1'.

Paso 1

El Compuesto (3) puede obtenerse mediante la condensación del Compuesto (1) donde X^{51} es un grupo hidroxi y el Compuesto (2) donde X^{52} es un grupo hidroxi en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el reactivo es 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, trifenilfosfina, o similares. Preferentemente, el solvente es, por ejemplo, un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 1'

El Compuesto (3) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (1) donde X^{51} es un grupo hidroxi y el Compuesto (2) donde X^{52} es un grupo saliente, o el Compuesto (1) donde X^{51} es un grupo saliente y el Compuesto (2) donde X^{52} es un grupo hidroxi, en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el grupo saliente es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo metansulfoniloxi, y más preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo

de yodo. Preferentemente, la base es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida.

Método de Preparación A2

Un compuesto representado por la fórmula general [I] puede obtenerse mediante la hidrólisis del Compuesto (3) o Compuesto (3'), en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similares. Preferentemente, el solvente es, por ejemplo, un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Método de preparación A3

El Compuesto (3') puede obtenerse a partir del Compuesto (3) de acuerdo con el siguiente método.

Los Ejemplos del Método de Preparación A3 se muestran en los Métodos de preparación A3-1 a A3-5 a continuación.

Método de preparación A3-1

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo hidroxi alquilo C_1-C_6 puede obtenerse a partir del Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo de acuerdo con los siguientes pasos.

Paso 1

Un intermediario de aldehído puede obtenerse mediante la desprotección del Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo en un solvente bajo condición acídica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético, o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de cetona tal como acetona.

Paso 2

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo hidroxi alquilo C_1-C_6 puede obtenerse por la reducción del intermediario de aldehído obtenido en el Paso 1 anterior en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el agente reductor es borohidruro de sodio. Preferentemente,

el solvente es un solvente alcohólico tal como metanol.

Método de preparación A3-2

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo alcoxi alquilo C_1-C_6 puede obtenerse por la alquilación del Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 obtenido en el Método de preparación anterior A3-1 Paso 2 en un solvente en presencia de una base, y, siendo necesario, en presencia de un aditivo, con enfriamiento o calentamiento. Preferentemente, la base es una amina orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina. Preferentemente, el agente alquilante es tetrafluoroborato de tri(alquil C_1-C_6)oxonio o bromuro o yoduro de alquilo C_1-C_6. Preferentemente, el tetrafluoroborato de tri(alquil C_1-C_6)oxonio tetrafluoroborato de trimetiloxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio. Preferentemente, el yoduro de alquilo es yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de n-propilo o yoduro de isopropilo. Cuando el agente alquilante es bromuro o yoduro de alquilo C_1-C_6,

preferentemente, el aditivo es óxido de plata (I) o trifluorometansulfonato de plata(I). Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o diclorometano.

Método de preparación A3-3

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6) puede obtenerse a partir del intermediario de aldehído obtenido en el Método de preparación anterior A3-1 Paso 1 de acuerdo con los siguientes pasos.

Paso 1

Un intermediario de ácido carboxílico puede obtenerse mediante la oxidación del intermediario de aldehído obtenido en el Método de preparación anterior A3-1 Paso 1 en un solvente en presencia de un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el oxidante es clorito de sodio, y el adtivo es, preferentemente, fosfato de dihidrógeno de sodio y 2-metil-2-buteno. Preferentemente,

el solvente es un solvente alcohólico tal como ter-butanol, un solvente polar tal como agua, o una mezcla de los mismos.

Paso 2

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6) puede obtenerse mediante la condensación del intermedario de ácido carboxílico obtenido en el Paso 1 anterior y HN $R^{11}R^{12}$ (R^{11} y R^{12} son lo definido con anterioridad) en la manera usual.

Método de preparación A3-4

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo N-(alquil C_1-C_6)tetrazol puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{11} es aquí un átomo de hidrógeno, y otros símbolos son lo definido con anterioridad), obtenido en el Método de preparación anterior A3-3 Paso 2 en un solvente en presencia de un agente de azidación y un agente deshidratante a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el agente deshidratante es anhídrido trifluorometansulfónico.

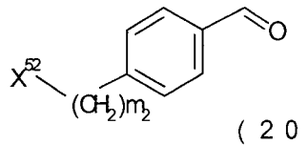
Preferentemente, el agente de azidación es azida de sodio. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetonitrilo.

Método de preparación A3-5

El Compuesto (3') donde $R^{1''}$ es un grupo alcoxi C_1-C_6 puede obtenerse a partir del Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un grupo hidroxi en igual forma a la del Método de Preparación anterior A3-2.

Método de preparación A4

El Compuesto (4) puede obtenerse a partir del Compuesto (1) y el siguiente Compuesto (20):



(2 0)

(donde los símbolos son lo definido con anterioridad,)

en igual forma a la del Método de Preparación anterior A1 Paso 1 o Paso 1'. Preferentemente, el Compuesto (20) es 4-hidroxibenzaldehído.

Método de preparación A5

El Compuesto (3) puede obtenerse a partir del Compuesto

(4) de acuerdo con el siguiente método.

Los ejemplos del Método de preparación A5 se muestran en los Métodos de preparación A5-1 a A5-2 a continuación.

Método de preparación A5-1

El Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un grupo hidroxi puede obtenerse mediante reacción de aldol del Compuesto (4) con un acetato representado por la fórmula: $CH_3CO_2R^{51}$ (el símbolo es lo definido con anterioridad) en un solvente en presencia de una base con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, la base es diisopropilamida de litio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Método de preparación A5-2

El Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse a partir del Compuesto (4) de acuerdo con los siguientes pasos.

Paso 1

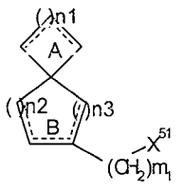
Un intermediario de éster α,β-no saturado puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (4) con un reactivo de

ácido dialquil (C_1-C_6)fosfonoacético en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es hidruro de sodio o similares. Preferentemente, el ácido dialquil (C_1-C_6)fosfonoacético es trietil fosfonoacetato. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

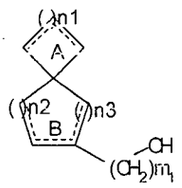
Paso 2

El Compuesto (3) donde $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse mediante la reducción del intermediario de éster α,β-no saturado obtenido en el Paso anterior 1 en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es paladio-carbono. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetato de etilo. En forma opcional, puede agregarse difenilsulfuro o similares como un aditivo.

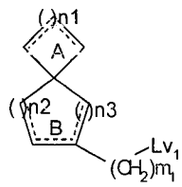
Método de preparación B



(1)



(1 a)



(1 b)

(donde Lv_1 es un grupo saliente, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

El Compuesto (1) significa Compuesto (1a) o Compuesto (1b), y el Compuesto (1b) puede producirse convirtiendo el Compuesto (1a) en un compuesto que tenga un grupo saliente mediante un método general. Por ejemplo, el Compuesto (1b) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (1a) y un agente halogenante en un solvente en presencia de un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el agente halogenante es N-bromosuccinimida. Preferentemente, el aditivo es trifenilfosfina. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo.

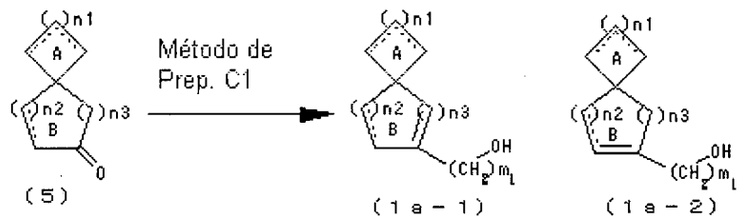
Método de preparación C



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

El Compuesto (1a) puede obtenerse a partir del Compuesto (5) de acuerdo con el siguiente Método de preparación C1 para preparar el Compuesto (1a-1), Compuesto (1a-2) o Compuesto (1a-5) donde el átomo de carbono en la unión de espiro del anillo B del anillo espiro AB al que se une una cadena lateral $(CH_2)_{m1}OH$ es un átomo de carbono sp^2; o el siguiente Método de preparación C2 para preparar el Compuesto (1a-6), Compuesto (1a-7), Compuesto (1a-8) o Compuesto (1a-9) donde el mismo átomo de carbono en la unión espiro es un átomo de carbono sp^3. Se muestran ejemplos en los Métodos de preparación C1 a C2 a continuación.

Método de preparación C1

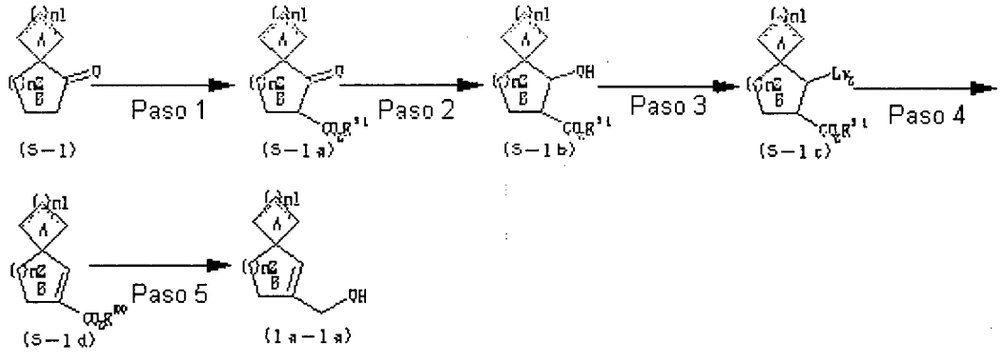


(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Los ejemplos del Método de preparación C1 se muestran en los Métodos de preparación C1-1 a C1-3 a continuación.

Método de preparación C1-1

Cuando n3 es 1 en el Compuesto (1a-1) (en el caso del Compuesto (1a-1a)):



(donde R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_6, Lv_2 es un grupo saliente, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (5-1a) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-1) con di(alquil C_1-C_6)carbonato en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el di(alquil

C_1-C_6)carbonato es dimetilcarbonato. Preferentemente, la base es hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio, o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 2

El Compuesto (5-1b) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-1a) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento, o por reducción catalítica del Compuesto (5-1a) con un catalizador tal como óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Paso 3

El Compuesto (5-1c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-1b) con cloruro de metansulfonilo o similares en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es una base orgánica tal como trietilamina o piridina.

Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo. En forma opcional, puede agregarse 4-dimetilaminopiridina o similares como un aditivo.

Paso 4

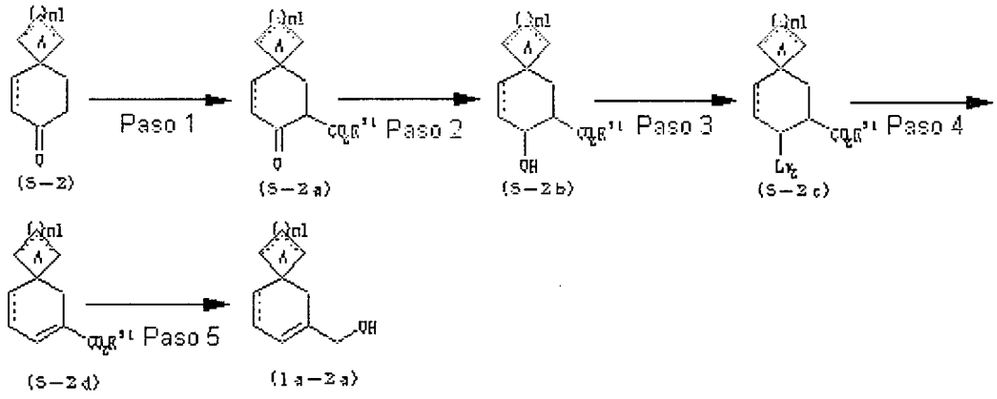
El Compuesto (5-1d) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-1c) en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 5

El Compuesto (1a-1a) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto (5-1d) en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Método de preparación C1-2

Cuando n2 es 2 y n3 es 1 en el Compuesto (1a-2) (en el caso del Compuesto (1a-2a)):



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (5-2a) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-2) con di(alquil C_1-C_6)carbonato en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el di(alquil C_1-C_6)carbonato es dimetilcarbonato. Preferentemente, la base es hidruro de sodio, o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 2

El Compuesto (5-2b) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-2a) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Paso 3

El Compuesto (5-2c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-2b) con cloruro de metansulfonilo o similares en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente. Preferentemente, la base es una base orgánica tal como trietilamina o piridina. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo. En forma opcional, puede agregarse 4-dimetilaminopiridina o similares como un aditivo.

Paso 4

El Compuesto (5-2d) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-2c) en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente,

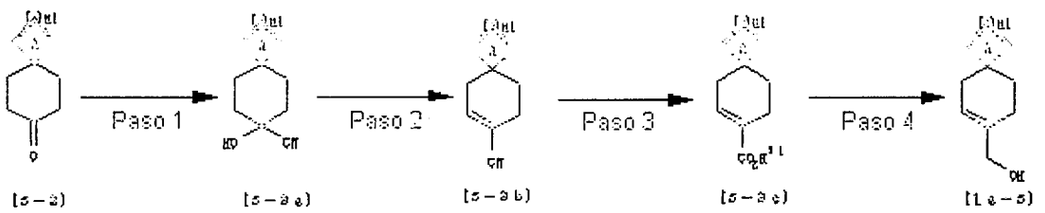
la base es una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 5

El Compuesto (1a-2a) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto (5-2d) en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Método de preparación C1-3

Cuando n2 es 1 y n3 es 2 en el Compuesto (1a-2) (en el caso del Compuesto (1a-5)):



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (5-3a) puede obtenerse mediante la reacción

del Compuesto (5-2) con un agente cianante en presencia de un aditivo en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el agente cianante es trimetilsililcianida. Preferentemente, el aditivo es fluoruro de tetra-n-butilamonio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 2

El Compuesto (5-3b) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-3a) con un agente clorante en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es piridina. Preferentemente, el agente clorante es cloruro de tionilo. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 3

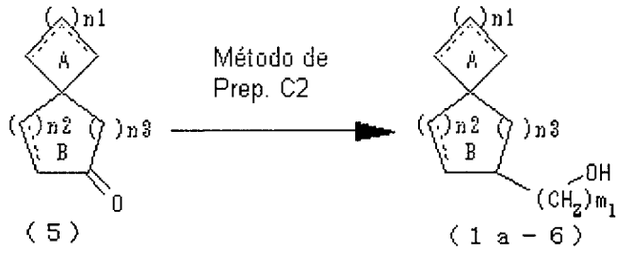
El Compuesto (5-3c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-3b) en un solvente bajo condición acídica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido sulfúrico concentrado. Preferentemente,

el solvente es un solvente alcohólico tal como etanol.

Paso 4

El Compuesto (1a-5) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-3c) en igual forma a la del Método de preparación C1-1 Paso 5.

Método de preparación C2



(5)　　(1 a - 6)

(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

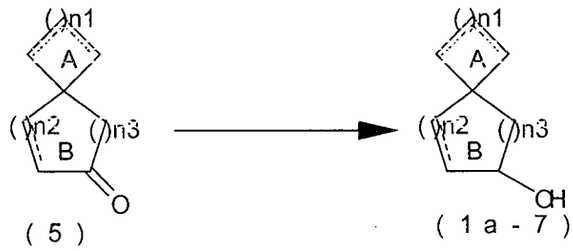
Los ejemplos del Método de preparación C2 se muestran en los Métodos de preparación C2-1 a C2-3 a continuación.

El Compuesto (1a-6) donde el átomo de carbono en la unión de espiro del anillo B del anillo espiro AB al que se une una cadena lateral $(CH_2)_{m1}OH$ es un átomo de carbono sp^3, puede obtenerse mediante los siguientes métodos de preparación como también mediante la reducción del compuesto obtenido en el Método de preparación anterior C1, a saber C1-1, C1-2 o C1-3

(es decir, Compuesto (1a-1a), Compuesto (1a-2a) o Compuesto (1a-5)) mediante reacción por hidrogenación catalítica.

Método de preparación C2-1

Cuando m_1 es 0 en el Compuesto (1a-6) (en el caso del Compuesto (1a-7)):

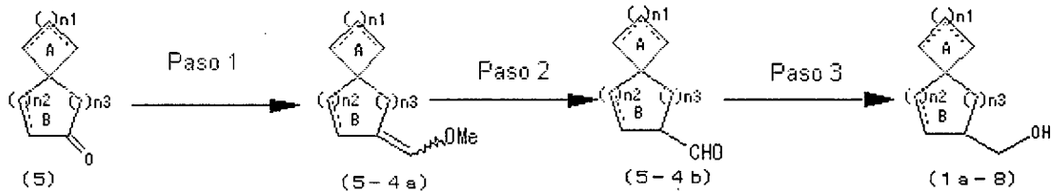


(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

El Compuesto (1a-7) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como metanol.

Método de preparación C2-2

Cuando m_1 es 1 en el Compuesto (1a-6) (en el caso del Compuesto (1a-8)):



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

El Compuesto (1a-8) puede obtenerse a través de los siguientes pasos.

Paso 1

El Compuesto (5-4a) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5) con un compuesto diazofosfonato en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el compuesto diazofosfonato es dimetil(1-diazo-2-oxo-propil)fosfonato. Preferentemente, la base es una sal de metal alcalino tal como carbonato de potasio. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como metanol.

Paso 2

El Compuesto (5-4b) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto anterior (5-4a) en un solvente bajo condición acídica a temperatura ambiente. Preferentemente, el ácido es

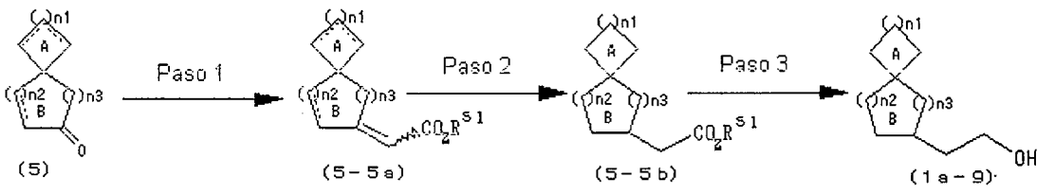
una solución diluida acuosa de ácido clorhídrico. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetonitrilo.

Paso 3

El Compuesto (1a-8) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto anterior (5-4b) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como metanol.

Método de preparación C2-3

Cuando m_1 es 2 en el Compuesto (1a-6) (en el caso del Compuesto (1a-9)):



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

El Compuesto (1a-9) puede obtenerse a través de los siguientes pasos.

Paso 1

El Compuesto (5-5a) puede obtenerse mediante la reacción Horner-Emmons del Compuesto (5) en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es ter-butóxido de sodio. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Paso 2

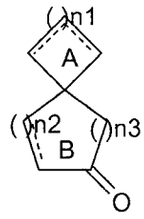
El Compuesto (5-5b) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto anterior (5-5a) en un solvente a temperatura ambiente. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es paladio-carbono. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como etanol.

Paso 3

El Compuesto (1a-9) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto anterior (5-5b) en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el agente reductor es hidruro de litio aluminio, o similares.

Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Método de preparación D



(5)

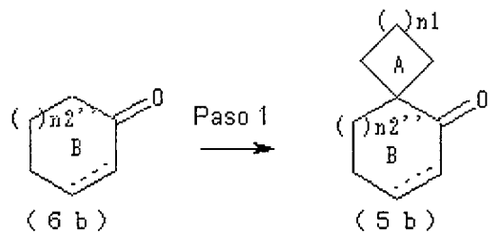
(donde los símbolos son lo definido con anterioridad).

El Compuesto (5) puede obtenerse de acuerdo con el siguiente Método de preparación D1 para formar un anillo A en un compuesto que tenga el anillo B del anillo espiro AB, o el siguiente Método de preparación D2 para formar un anillo B en un compuesto que tenga el anillo A de un anillo espiro AB. Se muestran ejemplos en los Métodos de preparación D1 a D2 a continuación.

Método de preparación D1

Los ejemplos del Método de preparación D1 se muestran en los Métodos de preparación D1-1 a D1-2 a continuación.

Método de preparación D1-1



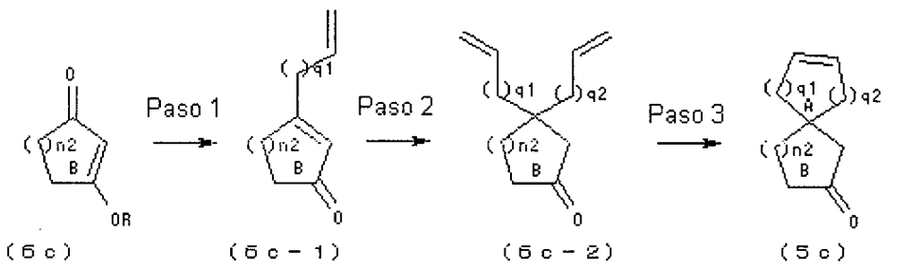
(6 b) (5 b)

(donde n2'' es 0, 1 o 2, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (5b) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (6b) con L_1-alquilen C_2-C_6-L_2 (L_1 y L_2 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo saliente) en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es ter-butóxido de potasio. Preferentemente, el L_1-alquilen C_2-C_6-L_2 es L_1-alquilen C_2-C_6-L_2 (Preferentemente, L es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo). Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno. En forma opcional, puede utilizarse ultrasonido para la reacción.

Método de preparación D1-2



(donde R es un grupo alquilo C_1-C_6, q1 es 1 o 2, q2 es 1 o 2, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (6c-1) puede obtenerse mediante reacción de Grignard del Compuesto (6c) en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 2

El Compuesto (6c-2) puede obtenerse mediante reacción de Grignard del Compuesto (6c-1) en un solvente en presencia de un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el aditivo es un haluro de cobre tal como yoduro de cobre(I) o un haluro de metal alcalino tal como bromuro de litio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

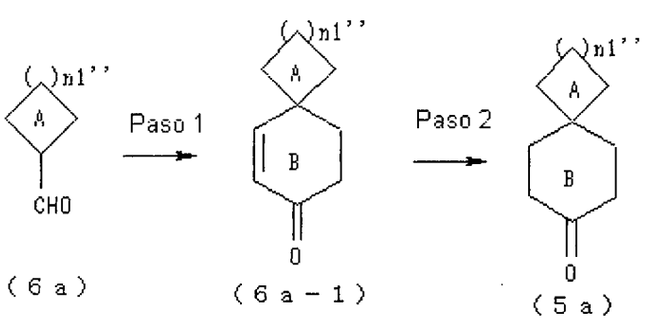
Paso 3

El Compuesto (5c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (6c-2) en un solvente en presencia de un catalizador a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el catalizador es un catalizador de Grubbs tal como benciliden [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]diclor o(triciclohexilfosfina)rutenio. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Método de preparación D2

Los ejemplos del Método de preparación D2 se muestran en los Métodos de preparación D2-1 a D2-3 a continuación.

Método de preparación D2-1



(6 a) (6 a - 1) (5 a)

(donde n1'' es 2, 3, 4 o 5, y otros símbolos son lo definido

con anterioridad.)

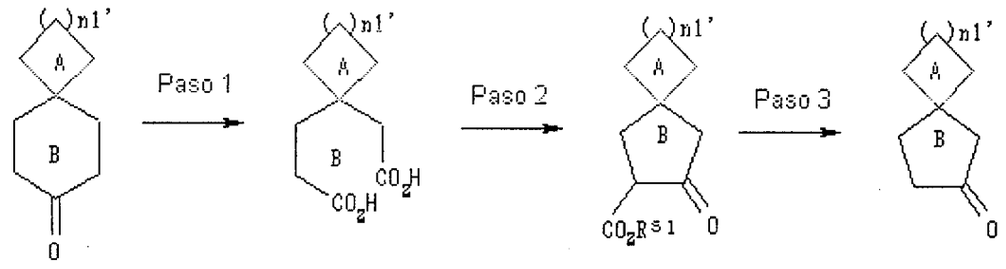
Paso 1

El Compuesto (6a-1) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (6a) con metil vinil cetona en un solvente en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el catalizador ácido ácido sulfúrico concentrado. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Paso 2

El Compuesto (5a) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto (6a-1) en un solvente a temperatura ambiente. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es paladio-carbono. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Método de preparación D2-2



(5a) (7-1) (7-2) (5e)

(donde n1' es 2, 3 o 4, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (7-1) puede obtenerse mediante la oxidación del Compuesto (5a) obtenido en el Método de preparación D2-1 en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es hidróxido de sodio, y preferentemente, el oxidante es permanganato de potasio. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como agua.

Paso 2

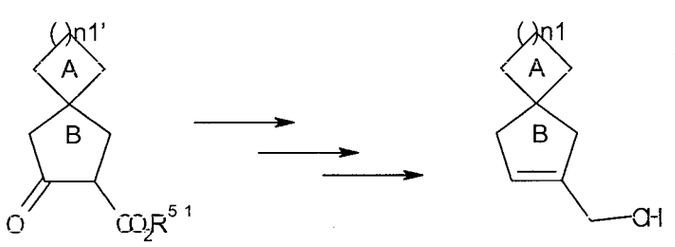
El Compuesto (7-2) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (7-1) en un solvente en presencia de un agente alquilante bajo condición básica a temperatura ambiente o con

calentamiento. Preferentemente, la base es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Preferentemente, el agente alquilante es bromuro de bencilo. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

Paso 3

El Compuesto (5e) puede obtenerse mediante la descarbolixación del Compuesto (7-2) en un solvente mediante un método general. Por ejemplo, el Compuesto (5e) puede obtenerse mediante la hidrolización del Compuesto (7-2) y calentamiento subsecuente.

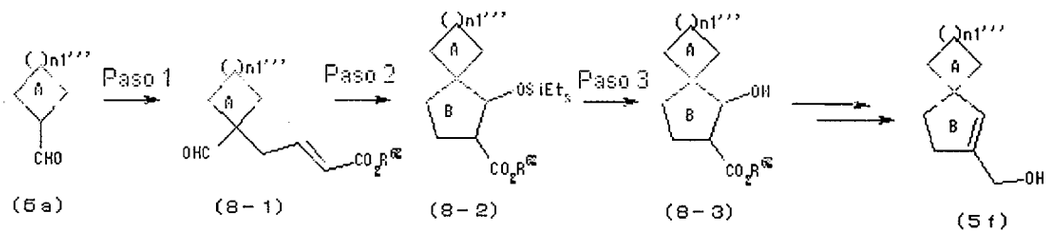
Mientras tanto, el Compuesto (1a-3) donde n1 es 2, 3 o 4, puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (7-2) obtenido con anterioridad en igual forma a la del Método de preparación C1-1 Pasos 2 a 5.



(7 - 2) (1 a - 3)

(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Método de preparación D2-3



(donde n1''' es 2 o 3, R^{52} es un grupo alquilo C_1-C_6, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (8-1) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (6a) con metil éster del ácido 2-hidroxi-3-butenoico en un solvente en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el catalizador es ácido p-toluensulfónico o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Paso 2

El Compuesto (8-2) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (8-1) con trietilsilano en un solvente en presencia de un catalizador a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el catalizador es cloruro

de tris(trifenilfosfina)rodio(I). Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Paso 3

El Compuesto (8-3) puede obtenerse mediante la desprotección del Compuesto (8-2) en la manera usual.

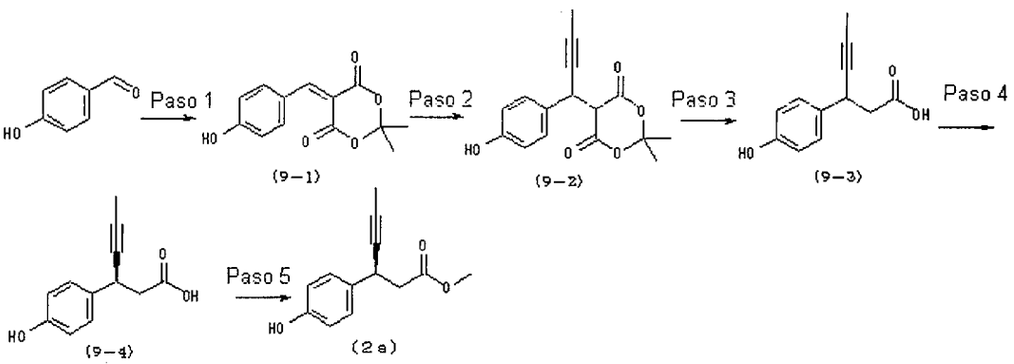
El Compuesto (5f) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (8-3) obtenido con anterioridad en igual forma a la del Método de preparación C1-1 Paso 3 a Paso 5.

Método de preparación E

El Compuesto (2) en el Método de preparación A puede obtenerse como el siguiente Compuesto (2a), (2b), (2c) o (2d).

Los ejemplos del Método de preparación E se muestran en los Métodos de preparación E1 a E3 a continuación.

Método de preparación E1



Paso 1

El Compuesto (9-1) puede obtenerse mediante la reacción de 4-hidroxibenzaldehído con ácido de Meldrum en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como agua.

Paso 2

El Compuesto (9-2) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (9-1) con bromuro de 1-propinilmagnesio en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 3

El Compuesto (9-3) puede obtenerse mediante el calentamiento del Compuesto (9-2) en un solvente.

Preferentemente, el solvente es un solvente de cetona tal como 3-pentanona, un solvente polar tal como agua, o una mezcla de los mismos.

Paso 4

El Compuesto ópticamente activo (9-4) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (9-3) con un compuesto ópticamente activo básico en un solvente seguido por recristalización y desalinación en la manera usual. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como 2-propanol. Preferentemente, el compuesto ópticamente activo básico es (1S,2R)-1-amino-2-indanol o (S)-α-metilbencilamina.

Paso 5

El Compuesto (2a) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (9-4) con un agente alquilante en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el agente alquilante es trimetilsililldiazometano, o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno, un solvente

alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

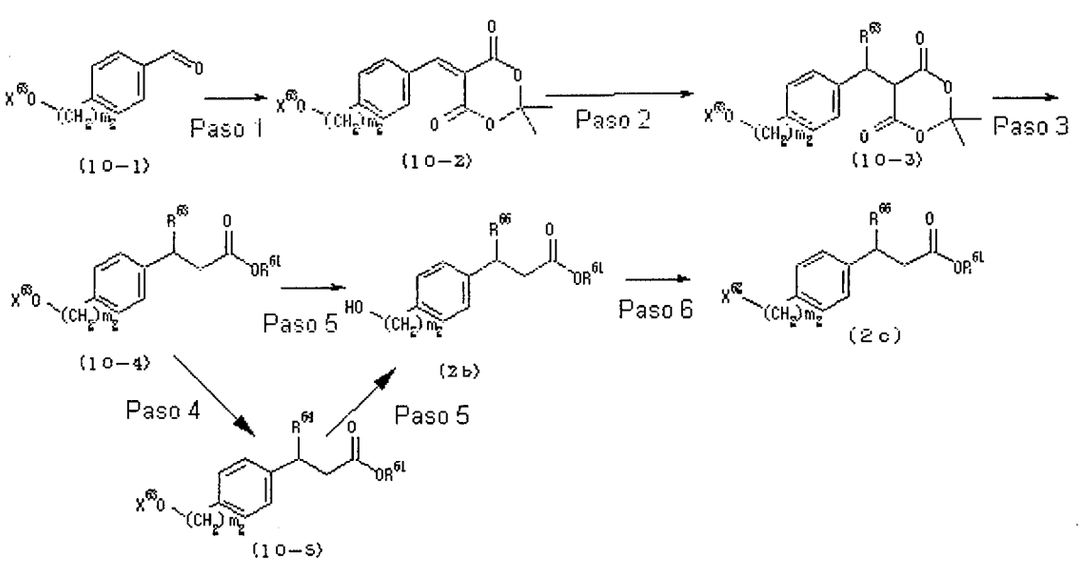
El Compuesto (2a) que es un racemato, puede obtenerse a partir del Compuesto (9-3) llevando a cabo este Paso.

Método de preparación E2

El Compuesto (2b) o (2c) puede obtenerse de acuerdo con los siguientes métodos así como también con el Método de preparación E1.

Se muestra en el Método de preparación E2-1 a continuación un ejemplo del Método de preparación E2.

Método de preparación E2-1



(donde X^{53} es un grupo protector de hidroxi, R^{53} es un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo fenilo, o un grupo heteroarilo de

cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, un grupo 2-oxazolilo); R^{54} es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquenilo C_2-C_6, o un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo; R^{55} es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquenilo C_2-C_6, un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con grupo alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, un grupo 2-oxazolilo) o un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.)

Paso 1

El Compuesto (10-2) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (10-1) con ácido de Meldrum en un solvente en presencia de un catalizador ácido y un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido acético. Preferentemente, el aditivo es pirrolidina.

Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Paso 2

El Compuesto (10-3) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (10-2) con un agente nucleofílico en un solvente con calentamiento o a temperatura ambiente. Preferentemente, el agente nucleofílico es bromuro de alquinilmagnesio C_2-C_6, bromuro de fenilmagnesio, o similares. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

Paso 3

El Compuesto (10-4) puede obtenerse mediante el calentamiento del Compuesto (10-3) en un solvente. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como etanol, un solvente polar tal como piridina, o una mezcla de los mismos.

Paso 5

El Compuesto (2b) puede obtenerse mediante la desprotección de X^{53}, que es un grupo protector de hidroxi en el Compuesto (10-4) o Compuesto (10-5), en la manera usual.

Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo 2-tetrahidropiranilo, el compuesto puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (10-4) o Compuesto (10-5) en un solvente en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido canforsulfónico. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como etanol.

Paso 6

El Compuesto (2c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (2b) con un agente halogenante en un solvente en presencia de un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el agente halogenante es N-bromo-succinimida. Preferentemente, el aditivo es trifenilfosfina. Preferentemente, el solvente es un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo.

Paso 4

El Compuesto (10-5) puede obtenerse a partir del Compuesto (10-4) de acuerdo con los siiguientes métodos.

Paso 4-1

El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo alquilo C_1-C_6 puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto (10-4) donde R^{53} es un grupo alquinilo C_2-C_6 en un solvente a temperatura ambiente. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica, y preferentemente, el catalizador es paladio-carbono. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Paso 4-2

El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo alquenilo C_2-C_6 puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto (10-4) donde R^{53} es un grupo alquinilo C_2-C_6 en un solvente a temperatura ambiente. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica, y preferentemente, el catalizador es paladio-sulfato de bario. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Paso 4-3

El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo, puede obtenerse a partir del Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo alquenilo C_2-C_6, mediante los siguientes pasos.

Paso 4-3-1

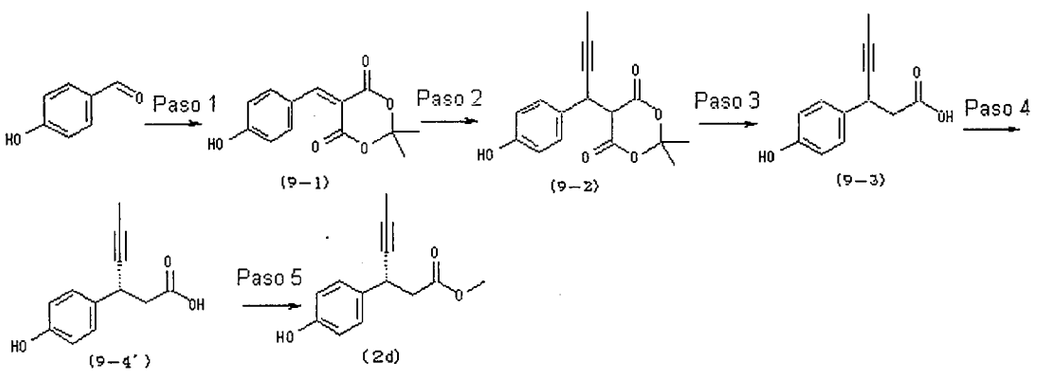
El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo aldehído puede obtenerse mediante la oxidación en dos pasos del Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo alquenilo C_2-C_6 en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente. Preferentemente, la base es 2,6-lutidina. Preferentemente, el oxidante para el primer paso es tetróxido de osmio, y, preferentemente, el oxidante para el segundo paso es periodato de sodio. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como 1,4-dioxano, un solvente polar tal como agua, o una mezcla de los mismos.

Paso 4-3-2

El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo puede obtenerse mediante la reacción del

Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo aldehído, obtenido en el Paso anterior 4-3-1, en un solvente en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido canforsulfónico. Preferentemente, el solvente es un solvente alcohólico tal como metanol.

Método de preparación E3

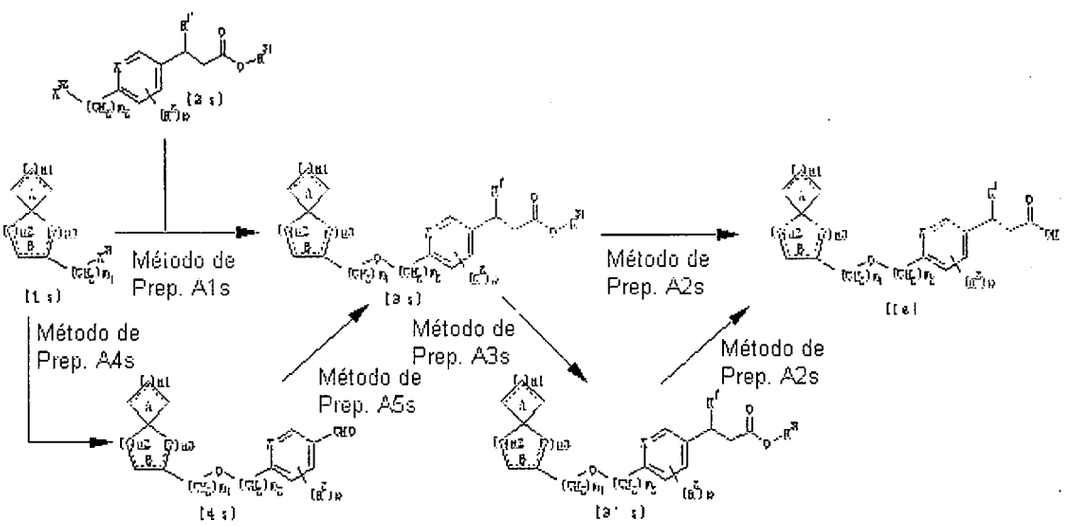


El Compuesto (9-4') o Compuesto (2d) puede obtenerse mediante la misma reacción del Método de preparación E1-1 utilizando (1R,2S)-1-amino-2-indanol o (R)-α-metilbencilamina como un compuesto ópticamente activo básico en el Paso 4.

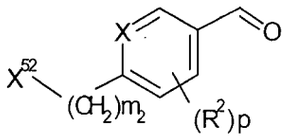
El método de preparación de un compuesto representado por

la fórmula general [Ia] (Métodos de preparación A1s, A2s, A3s, A4s y A5s) puede llevarse a cabo en igual forma a la del Método de preparación A de un compuesto representado por la fórmula general anterior [I] (Métodos de preparación A1, A2, A3, A4 y A5), respectivamente.

Método de preparación As



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad, y en el Método de preparación A4s, puede utilizarse el siguiente Compuesto (20s):



(2 0 s)

(donde los símbolos son lo definido con anterioridad).

Cuando X es un átomo de nitrógeno y m_2 es 0 en la fórmula general [Ia], se prefiere el Método de preparación A1s a continuación al Método de preparación A1 anterior.

Método de preparación A1s

Paso 1

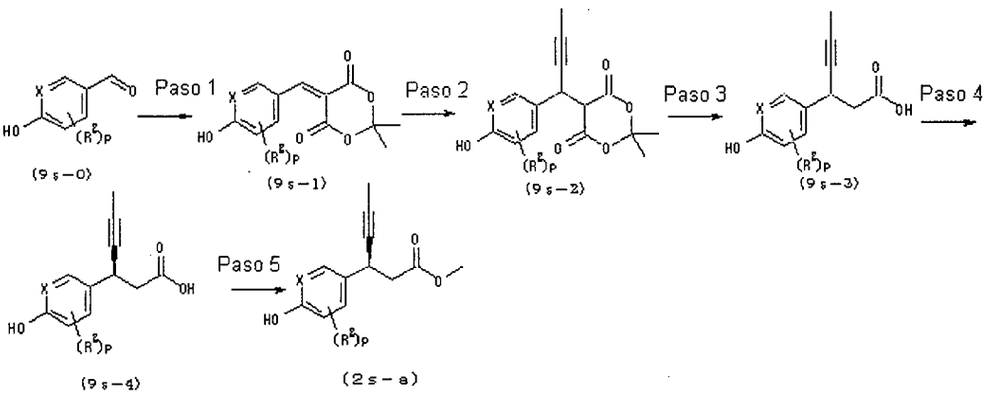
El Compuesto (3s) donde X en la fórmula general [Ia] es un átomo de nitrógeno, puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (1s) donde X^{51} es un grupo hidroxi y el Compuesto (2s) donde m_2 es 0 y X^{52} es un átomo de bromo o un átomo de yodo, en un solvente en presencia de una base y un aditivo a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es carbonato de cesio. Preferentemente, el aditivo es acetato de paladio(II), 2-(di-ter-butilfosfino)-1,1'-binaftilo o similares. Preferentemente, el solvente es, por ejemplo, un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno.

Método de preparación Es

El Compuesto (2s) en el Método de preparación As puede obtenerse como el siguiente Compuesto (2s-a), Compuesto (2s-b), Compuesto (2s-c) o Compuesto (2s-d). Tales compuestos pueden obtenerse en igual forma a la del Método de Preparación anterior E (Método de preparación E1, E2 o E3).

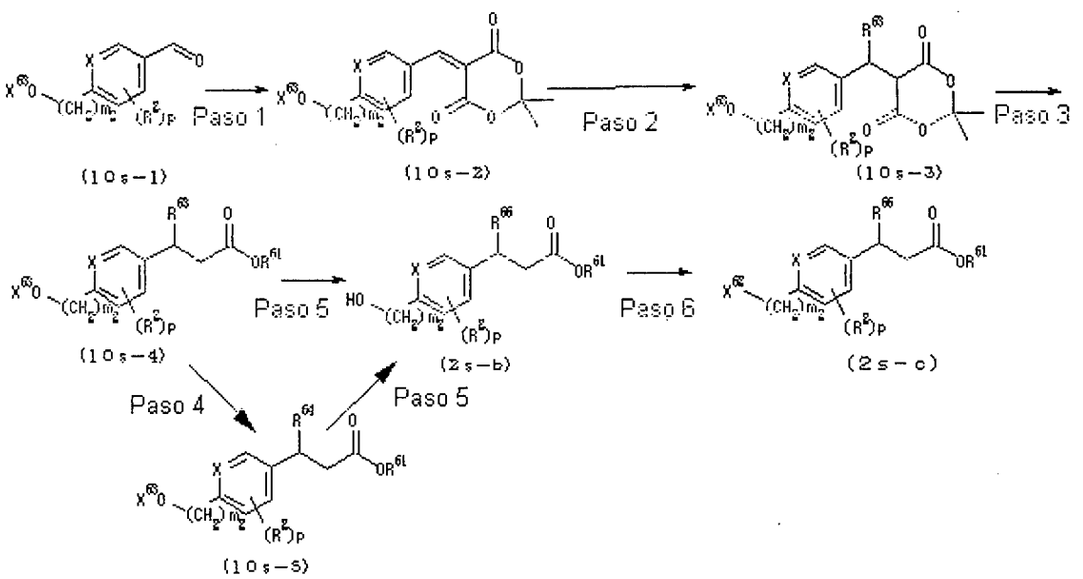
Los ejemplos del Método de preparación Es se muestran en los Métodos de preparación Es1 a Es3 a continuación.

Método de preparación Es1



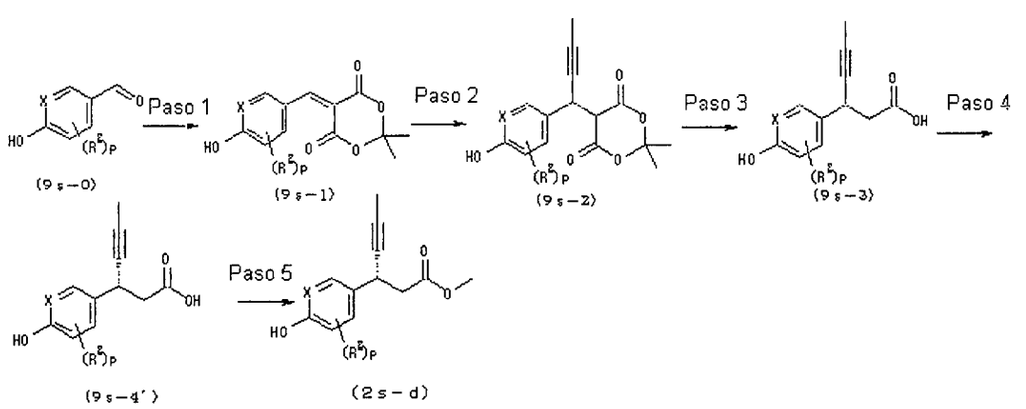
(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Método de preparación Es2



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Método de preparación Es3



(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

Ejemplos

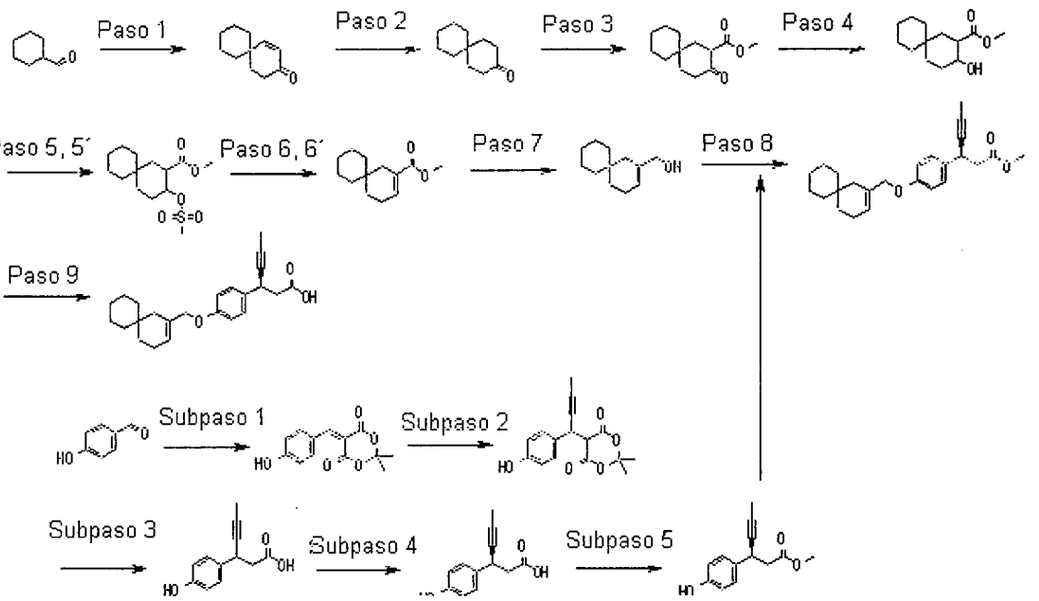
El método de preparación para el compuesto de la presente invención se explicará a continuación en detalle con ejemplos provistos, pero sin limitar a la presente invención a los

mismos.

En los siguientes ejemplos, "temperatura ambiente" hace referencia a una temperatura de 1 a 40°C. En los ejemplos, "%" hace referencia al % en peso a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1

Preparación del ácido(S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de ciclohexancarbaldehído (10,7 ml) en tolueno (100 ml) se agregaron sucesivamente metil vinil

cetona (15 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido por la separación de la capa orgánica. Luego, tras la extracción de la capa acuosa con tolueno, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:20 a 1:12) para dar espiro[5.5]undec-1-en-3-ona (8,9 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,63-1,45(10H,m),1,92(2H,t,J=6,5Hz),2,44(2H,t,J=6,5Hz),5,89(1H,d,J=10,2Hz),6,85(1H,d,J=10,2Hz).

Paso 2

A una solución de espiro[5.5]undec-1-en-3-ona (8,9 g) obtenida en el Paso 1 en tetrahidrofurano (360 ml) se agregó paladio-carbono 5% (0,89 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera

de hidrógeno bajo presión normal durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener espiro[5.5]undecan-3-ona(9,3 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,54-1,43(10H,m),1,71(4H,t,J=7,2Hz),2,33(4H,t,J=7,2Hz).

Paso 3

A una solución de dimetilcarbonato (17,9 g) en tetrahidrofurano (130 ml) se agregaron hidruro de sodio 60% (9,9 g) y ter-butóxido de potasio (0,14 g). Se agregó a la mezcla una solución de espiro[5.5]undecan-3-ona (20,6 g) obtenida en igual forma a la del Paso 2 en tetrahidrofurano (120 ml) a 85°C durante 2 horas, seguido por agitación de la mezcla de reacción a 85°C durante 1,5 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de solución acuosa de ácido acético 15% (94,2 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar metil éster del ácido

3-oxo-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (29,6 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,26-1,53(14H,brm),2,07(2H,s),2,26(2H,t,J=6,7Hz),3,76(3H,s),12,13(1H,s).

Paso 4

A una solución de metiléster del ácido 3-oxo-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (29,6 g) obtenida en el Paso 3 en un solvente mixto de metanol(200 ml)-tetrahidrofurano (50 ml), se agregó borohidruro de sodio (4,67 g) en tres porciones bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, se filtraron los insolubles resultantes. El metanol del filtrado se evaporó in vacuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:10 a 1:3) para dar metil éster del ácido

trans-3-hidroxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (4,15 g) y metil éster del ácido cis-3-hidroxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (4,9 g). ^{1}H-RMN(trans-isómero,$CDCl_3$)δ:1,05-1,25(3H,m),1,37-1,52(10H,m),1,68-1,76(1H,m),1,77-1,85(1H,m),1,90-1,97(1H,m),2,44-2,51(1H,m),2,74(1H,brs),3,72(3H,s),3,74-3,80(1H,m). ^{1}H-RMN(cis-isómero,$CDCl_3$)δ:1,23-1,31(3H,m),1,67-1,36(11H,m),1,69-1,77(2H,m),2,58(1H,td,J=8,6,2,3Hz),3,08(1H,brs),3,71(3H,s),4,16-4,20(1H,m).

Paso 5

A una solución de metil éster del ácido cis-3-hidroxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (2,0 g) obtenida en igual forma a la del Paso 4 en cloroformo (40 ml) se agregaron sucesivamente trietilamina (1,7 ml) y cloruro de metansulfonilo (0,75 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego, se agregó a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se

secó y concentró para dar metil éster del ácido trans-3-metansulfoniloxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (3,0 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,14-1,31(5H,m),1,40-1,46(8H,brm),1,72-1,81(2H,m),1,95(1H,d,J=13,2Hz),2,17-2,23(1H,m),2,77(1H,ddd,J=5,0,13,2,11,4Hz),3,00(3H,s),3,72(3H,s).

Paso 5'

A una solución de metil éster del ácido cis-3-hidroxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (1,2 g) obtenida en igual forma a la del Paso 4 en cloroformo (25 ml) se agregaron sucesivamente piridina (0,6 ml), 4-dimetilaminopiridina (32 mg) y cloruro de metansulfonilo (1,85 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego, se agregó a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo dos veces. La capa orgánica se secó y concentró para dar metil éster del ácido cis-3-metansulfoniloxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico

(1,7 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,27-1,60(10H,brm),1,65(2H,d,J=8,5Hz),1,70-1,76(1H,m),1,84(1H,dt,J=15,1,2,2Hz),2,13(1H,dd,J=15,1,3,2Hz),2,58(1H,td,J=8,5,2,2Hz),2,69(1H,dt,J=13,1,3,2Hz),3,00(3H,s),3,07-3,09(1H,m),3,72(3H,s).

Paso 6

A una solución de metil éster del ácido trans-3-metansulfoniloxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (3,0 g) obtenida en el Paso 5 en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2,65 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 70°C durante 6 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar metil éster del ácido espiro[5.5]undec-2-en-2-carboxílico (1,9 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,23-1,37(4H,m),1,41-1,50(8H,m),2,10-2,13(2H,m),2,16-2,22(2H,m),3,74(3H,s),6,94-6,96(1H,m).

Paso 6'

Metil éster del ácido cis-3-metansulfoniloxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (1,7 g) obtenido en el Paso 5' se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 6, para metil éster del ácido espiro[5.5]undec-2-en-2-carboxílico (0,42 g).

Paso 7

A una solución de metil éster del ácido espiro[5.5]undec-2-en-2-carboxílico (1.9 g) obtenida en igual forma a la del Paso 6 o 6' en tetrahidrofurano (40 ml) se agregó gota a gota una solución 1M de tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (21 ml) bajo atmósfera de argón a -70°C, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -70°C durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol (1,59 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,22-1,35(4H,m),1,40-1,49(8H,m),1,85-1,88(2H,m),2,01-2,07(2H,m),3,98(2H,d,J=4,9Hz),5,61-5,65(1H,m).

Paso 8

A una solución de espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol (0,45 g) obtenida en igual forma a la del Paso 7 en tetrahidrofurano (7 ml) se agregaron sucesivamente metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (0,73 g) obtenido en el Subpaso 5 descripto a continuación, trifenilfosfina (0,92 g) y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (0,6 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-

inoico (0,82 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,34(5H,m),1,40-1,46(7H,m),1,83(3H,d,J=2,3Hz),1,90(2H,s),2,04(2H,s),2,64(1H,dd,J=15,1,7,1Hz),2,75(1H,dd,J=15,1,8,3Hz),3,66(3H,s),4,02-4,09(1H,m),4,34(2H,s),5,73(1H,s),6,85(2H,d,J=8,7Hz),7,26(2H,d,J=8,7Hz).

Paso 9

A una solución de metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,82 g) obtenida en el Paso 8 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(4 ml)-metanol(4 ml) se agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (2 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:1) para dar ácido

(S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,77 g) como el compuesto deseado.

Subpaso 1

A una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (35 g) en agua (300 ml) calentada hasta 75°C se agregó una suspensión de ácido de Meldrum (43,4 g) en agua (300 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción en forma sucesiva a 75°C durante 8,5 horas, a temperatura ambiente durante 14 horas y bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. El cristal resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua helada y se secó in vacuo para dar 5-(4-hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (47,3 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,71(6H,s),6,89(2H,d,J=8,8Hz),8,17(2H,d,J=8,8Hz),8,25(1H,s),10,93(1H,s).

Subpaso 2

A una solución de tetrahidrofurano 0,5M de bromuro de 1-propinilmagnesio (800 ml) se agregó gota a gota una solución de

5-(4-hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (47,3 g) obtenida en el Subpaso 1 en tetrahidrofurano (650 ml) bajo atmósfera de argón a 11°C durante 40 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregaron a la mezcla de reacción sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (34 g/1 l) y hexano (1 l), seguido por la eliminación de la capa orgánica. Luego de la adición de una solución saturada acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio a la capa y del ajuste del pH a 1, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó y concentró para dar 5-[1-(4-hidroxifenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (54,8 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,60(3H,s),1,77(3H,s),1,81(3H,d,J=2,6Hz),4,60(1H,t,J=2,4Hz),4,83(1H,d,J=2,8Hz),6,67(2H,d,J=8,6Hz),7,30(2H,d,J=8,6Hz),9,30(1H,s).

Subpaso 3

A una suspensión de 5-[1-(4-hidroxifenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan

-4,6-diona (54,8 g) obtenida en el Subpaso 2 en 3-pentanona (200 ml) se agregó agua (100 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 100°C durante 2 días. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la capa acuosa de la mezcla de reacción se saturó con cloruro de sodio, seguido por extracción con 3-pentanona. La capa acuosa se secó y concentró, seguido por la recristalización del residuo a partir de un solvente mixto de acetato de etilo-hexano para dar ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (34,2 g). ^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,76(3H,brs),2,55(2H,d,J=7,7Hz),3,87(1H,t,J=7,7Hz),6,68(2H,dd,J=8,6,1,4Hz),7,13(2H,dd,J=8,6,1,2Hz),9,28(1H,s),12,20(1H,s).

Subpaso 4

A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (34,2 g) obtenida en igual forma a la del Subpaso 3 en 2-propanol (560 ml) se agregó una solución de (1S,2R)-1-amino-2-indanol (26,1 g) en 2-propanol (560 ml) a 70°C. Tras la agitación de esta mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, el cristal resultante se recolectó por

filtración y se disolvió por calor en 2-propanol (1,1 L). Tras la agitación adicional de esta mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, el cristal resultante se recolectó por filtración y se disolvió por calor en 2-propanol (800 ml). Tras la agitación de esta mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se recolectó por filtración el cristal resultante y se suspendió en acetato de etilo (150 ml)-agua (60 ml). Se agregó a la suspensión una solución acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio con agitación vigorosa hasta que la suspensión se tornó en una solución. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,9 g, 99,4%ee). La pureza óptica se determinó mediante analisis de HPLC quiral (columna: DaicelChiralpakAD-RH, fase móvil: solución acuosa de acetonitrilo 15 v/v % que contiene ácido trifluoroacético 0,01%).

Subpaso 5

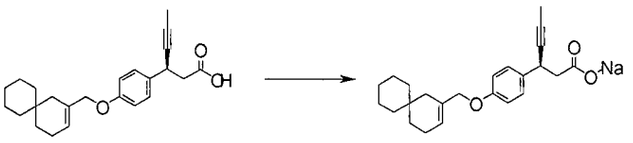
A una solución de ácido

(S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,9 g) obtenida en el Subpaso 4 en un solvente mixto de tolueno(100 ml)-metanol(33 ml) se agregó gota a gota una solución de hexano de trimetilsilildiazometano (2M, 32 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó a la mezcla de reacción ácido acético (0,93 ml), seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:3 a 1:2) para dar metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,6 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,84(3H,d,J=2,6Hz),2,66(1H,dd,J=15,2,7,1Hz),2,77(1H,dd,J=15,3,8,3Hz),3,67(3H,s),4,03-4,09(1H,m),4,80(1H,s),6,78(2H,d,J=8,6Hz),7,25(2H,d,J=8,6Hz).

Ejemplo 2

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inioico



A una solución del compuesto (0,77 g) obtenida en el Ejemplo 1 en etanol (7 ml) se agregó una solución acuosa 4N hidróxido de sodio (0,5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y luego de la adición de etanol al residuo, la mezcla de reacción se concentró en forma adicional mediante destilación azeotrópica dos veces (de aquí en más abreviado "destilación azeotrópica con etanol"). El residuo se secó in vacuo para dar sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,73 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 3

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 7 del Ejemplo 1,

espiro[5.6]dodec-2-en-2-il-metanol se obtuvo a partir de cicloheptancarbaldehído.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,65-1,20(14H,m),1,78-1,80(2H,m),2,00-2,06 (2H,m),3,98(2H,s),5,65-5,68(1H,m).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 1, el ácido (S)-3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

Ejemplo 4

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in

oico

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 7 del Ejemplo 1, espiro[4.5]dec-7-en-7-il-metanol se obtuvo a partir de ciclopentancarbaldehído.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,22(1H,brs),1,37-1,42(4H,m),1,46(2H,t,J=6,4Hz),1,61-1,68(4H,m),1,89-1,92(2H,m),2,06-2,12(2H,m),3,98(2H,s),5,64-5,68(1H,m).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 1, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

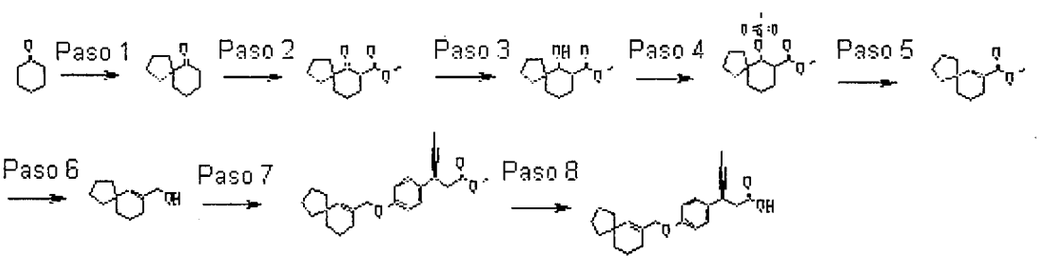
Ejemplo 6

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una suspensión de ter-butóxido de potasio (22,4 g) en tolueno (120 ml) se agregó una solución de ciclohexanona (9,82 g) y 1,4-dibromobutano (21,6 g) en tolueno (30 ml) durante agitación, seguido por agitación de la mezcla de reacción a 95°C durante 3,5 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y la adición de agua helada (100 ml) y una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (50 ml) a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica. Luego, tras la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se destiló in vacuo (90 a 100°C/3

a 4 mmHg) para dar espiro[4.5]decan-6-ona (7,85 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,36-1,43(2H,m),1,54-1,63(4H,m),1,69-1,74(4H,m),1,79-1,86(2H,m),2,01-2,09(2H,m),2,38-2,42(2H,m).

Paso 2

A una suspensión de hidruro de sodio 60% (4,59 g) y ter-butóxido de potasio (1,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó dimetilcarbonato (7,89 ml) bajo atmósfera de argón a 85°C. Se agregó a esta mezcla gota a gota una solución de espiro[4.5]decan-6-ona (8,74 g) obtenida en igual forma a la del Paso 1 en tetrahidrofurano (70 ml) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras el enfriamiento con hielo, se agregaron a la mezcla de reacción sucesivamente ácido acético (7,3 ml), agua (85 ml) y acetato de etilo (175 ml), seguido por la separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:100 a 1:90) para dar metil éster del ácido 6-oxo-espiro[4.5]decan-7-carboxílico

(9,99 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,07-1,18(0,5H,m),1,39-1,50(1,5H,m),1,53-1,87(8,5H,m),1,98-2,29(3H,m),2,37-2,44(0,5H,m),3,57(0,5H,dd,J=12,2,6,2Hz),3,74(1,5H,s),3,74(1,5H,s),12,41(0,5H,s).

Paso 3

A una solución de metil éster del ácido 6-oxo-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (9,99 g) obtenida en el Paso 2 en metanol (200 ml) se agregó óxido de platino (0,2 g) seguido de mezcaldo en una atmósfera de hidrógeno (<0,3 Mpa) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. Luego de la adición de acetato de etilo (30 ml) y n-hexano (30 ml) al residuo, se filtraron los insolubles resultantes. El filtrado se concentró y luego se secó in vacuo para dar metil éster del ácido 6-hidroxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (10,11 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,18-2,12(13H,m),2,31-2,56(2H,m),2,86(1H,d,J=2,3Hz),3,64-3,75(4H,m).

Paso 4

A una solución de metil éster del ácido 6-hidroxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (10,1 g) obtenida en el Paso 3 y trietilamina (19,9 ml) en cloroformo (100 ml) se agregó gota a gota cloruro de metanesulfonilo (5,2 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, tras la adición de trietilamina (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras el enfriamiento con hielo, agua helada (30 ml) y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, seguido por la separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar un metil éster del ácido 6-metansulfoniloxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico bruto (22 g).

Paso 5

A una solución del metil éster del ácido 6-metansulfoniloxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico bruto (22 g) obtenida en el Paso 4 en tetrahidrofurano (135 ml) se

agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (13,8 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 60°C durante 1,5 horas. Tras el enfriamiento con hielo y la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (102 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 3:97 a 25:75) para dar metil éster del ácido espiro[4.5]dec-6-en-7-carboxílico (5.485 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,44-1,75(12H,m),2,22(2H,ddd,J=6,3,6,3,1,9 Hz),3,72(3H,s),6,76(1H,brs).

Paso 6

A una solución de metil éster del ácido espiro[4.5]dec-6-en-7-carboxílico (3,50 g) obtenida en el Paso 5 en tetrahidrofurano (70 ml) se agregó gota a gota una solución 1M de tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (54,6 ml) bajo atmósfera de argón a -70°C durante 15 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -70°C durante 2 horas.

Luego de elevar la temperatura hasta -15°C, se agregaron a la mezcla de reacción sucesivamente una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (60 ml) y acetato de etilo (100 ml), seguido por la separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 3:97 a 15:85) para dar espiro[4.5]dec-6-en-7-metanol (2,375 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,25-1,30(1H,m),1,42-1,47(6H,m),1,60-1,69(6H,m),1,97(2H,brdd,J=6,3,6,3Hz),3,98(2H,s),5,46(1H,s).

Paso 7

A una solución de espiro[4.5]dec-6-en-7-metanol (1,0 g) obtenida en el Paso 6, metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (1,77 g) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 y trifenilfosfina (2,64 g) en tetrahidrofurano (14 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,26 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente

durante 1,5 horas. Luego de la concentración de la mezcla, tolueno (15 ml) y hexano (45 ml) se agregaron al residuo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtraron los insolubles resultantes y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen)) = 4:96 a 8:92) para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (2,085 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,45-1,48(6H,m),1,62-1,69(6H,m),1,82(3H,d, J=2,4Hz),2,03(2H,brdd,J=6,3,6,3Hz),2,65(1H,dd,J=15,2,7,0Hz),2,75(1H,dd,J=15,2,8,2Hz),3,66(3H,s),4,02-4,08(1H,m),4,33(2H,s),5,58(1H,s),6,84-6,88(2H,m),7,24-7,27(2H,m).

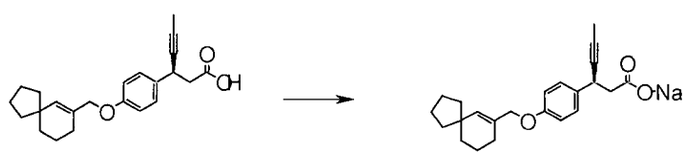
Paso 8

A una solución delmetil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (1,33 g) obtenida en el Paso 7 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(13 ml)-metanol(13 ml) se agregó una

solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (4,6 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, se agregaron a la mezcla de reacción sucesivamente una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5.1 ml), acetato de etilo (100 ml) y sulfato de sodio (50 g), seguido por agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se recolectó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 20:80) para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (895 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 8

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,12 g) obtenida en igual forma que en el Ejemplo 7 en etanol (30 ml) se agregó una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2.97 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con etanol dos veces. El residuo se secó in vacuo a 60°C durante un día para dar sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,15 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 9

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 6 del Ejemplo 7, espiro[5.5]undec-1-en-2-il-metanol se obtuvo a partir de ciclohexanona u 1,5—dibromopentano.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,53(12H,m),1,55-1,57(1H,m),1,62 2H,tt,J=9,2,3,1Hz),1,97(2H,t,J=6,2Hz),3,99(2H,d,J=6,0Hz), 5,55(1H,s).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 7 a 8 del Ejemplo 7, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

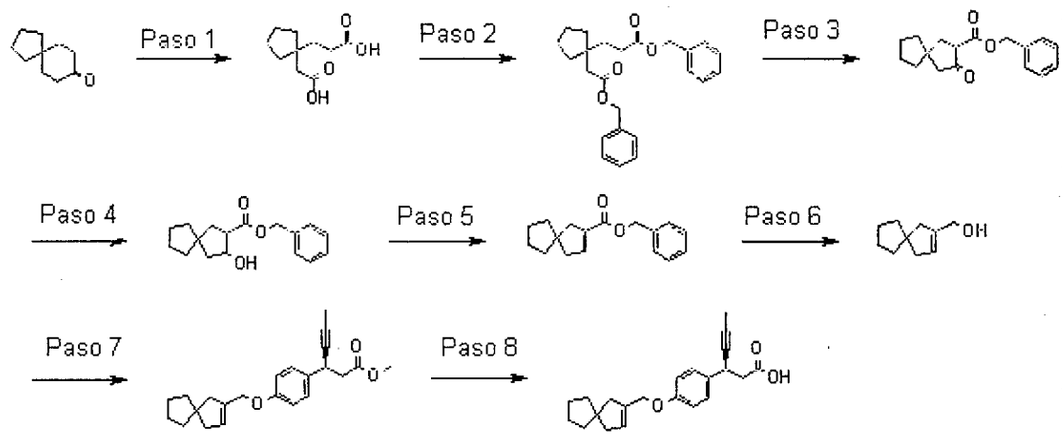
Ejemplo 10

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 8, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico



Paso 1

A una solución de permanganato de potasio (55,3 g) en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (300 ml) se agregó espiro[4.5]decan-8-ona (10,6 g) obtenida a partir de ciclopentancarbaldehído en igual forma a la de los Pasos 1 y 2 del Ejemplo 1, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, se agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa de sulfito de sodio, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtraron los insolubles presentes en la mezcla de reacción y el filtrado se lavó con dietiléter. La solución acuosa resultante se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado a la misma y se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró para dar un producto bruto (12,75 g) que contiene ácido 3-(1-carboximetil-ciclopentil)-propionico.

Paso 2

A una solución del producto bruto (12,75 g) que contiene ácido 3-(1-carboximetil-ciclopentil)-propionico obtenida en el Paso 1 en un solvente mixto de acetonitrilo (150 ml)-N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregaron sucesivamente bromuro de bencilo (18,3 ml) y carbonato de cesio (57 g) a 50°C, seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. Luego, tras la adición de bromuro de bencilo (9 ml) y carbonato de cesio (30 g), la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 45 minutos. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y la adición de agua helada a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 10:1) para dar un producto bruto (14,9 g) que contiene bencil éster del

ácido 3-(1-benciloxicarbonilmetil-ciclopentil)-propionico.

Paso 3

A una solución del producto bruto (14,9 g) que contiene bencil éster del ácido 3-(1-benciloxicarbonilmetil-ciclopentil)-propionico obtenida en el Paso 2 en tetrahidrofurano (150 ml) se agregó ter-butóxido de potasio (6,6 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, a la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de ácido acético (5 ml) en agua (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con water, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 20:1 a 10:1) para dar un producto bruto (5,23 g) que contiene bencil éster del ácido 3-oxo-espiro[4.4]nonan-2-carboxílico.

Paso 4

A una solución del producto bruto (5,23 g) que contiene

bencil éster del ácido 3-oxo-espiro[4.4]nonan-2-carboxílico obtenida en el Paso 3 en metanol (100 ml) se agregó borohidruro de sodio (254 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Luego, tras la adición de una solución acuosa 10% de sulfato de hidrógeno de potasio (10 ml) a la mezcla de reacción, se evaporó metanol in vacuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa acuosa se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 10:1 a 3:1) para dar bencil éster del ácido 3-hidroxi-espiro[4.4]nonan-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,29 g, isómero más polar; 2,23 g).

Isómero menos polar

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,45-1,66(9H,m),1,78(1H,dd,J=13,1,10,1Hz),1,93-2,02(2H,m),2,13(1H,d,J=3,8Hz),2,80-2,88(1H,m),4,46(1H,ddd,J=15,1,7,4,3,8Hz),5,17(2H,s),7,30-7,42(5H,m).

Isómero más polar

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,37-1,51(2H,m),1,68-1,52(7H,m),1,74(1H,dd

,J=14,1,3,2Hz),1,82-1,91(2H,m),2,88-2,94(2H,m),4,45-4,51(1H,m),5,17(2H,d,J=1,9Hz),7,29-7,42(5H,m).

Paso 5

Bencil éster del ácido 3-hidroxi-espiro[4.4]nonan-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,29 g, isómero más polar; 2,23 g) obtenida en el Paso 4 se sometió a la reacción en la misma condición de los Pasos 5, 5' y 6 del Ejemplo 1 para dar bencil éster del ácido espiro[4.4]non-2-en-2-carboxílico (3,2 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,71-1,44(8H,m),2,42(2H,q,J=2,5Hz),2,52(2H,q,J=2,2Hz),5,18(2H,s),6,75-6,78(1H,m),7,29-7,39(5H,m).

Paso 6

Bencil éster del ácido espiro[4.4]non-2-en-2-carboxílico (3,2 g) obtenido en el Paso 5 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 7 del Ejemplo 1 para dar espiro[4.4]non-2-en-2-il-metanol (1,8 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,58-1,54(4H,m),1,62-1,68(4H,m),2,25-2,30(4H,m),4,16(2H,s),5,53-5,57(1H,m).

Paso 7

Espiro[4.4]non-2-en-2-il-metanol (0,8 g) obtenido en el Paso 6 y metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,6 g) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 se sometieron a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (1,55 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,59-1,56(4H,m),1,62-1,67(4H,m),1,84(3H,d, J=2,5Hz),2,29-2,33(4H,m),2,66(1H,dd,J=15,3,6,8Hz),2,76(1H ,dd,J=15,3,8,3Hz),3,67(3H,s),4,03-4,09(1H,m),4,52(2H,s),5 ,64-5,68(1H,m),6,87(2H,d,J=8,3Hz),7,27(3H,d,J=8,3Hz).

Paso 8

Metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (1,55 g) obtenida en el Paso 7 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in

oico (1,37 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 12

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

Ejemplo 13

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 6 del Ejemplo 11, espiro[4.5]dec-2-en-2-il-metanol se obtuvo a partir de ciclohexancarbaldehído.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,49-1,36(10H,m),2,14-2,19(4H,m),4,12-4,16 (2H,m),5,47-5,50(1H,m).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 7 a 8 del Ejemplo 11, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

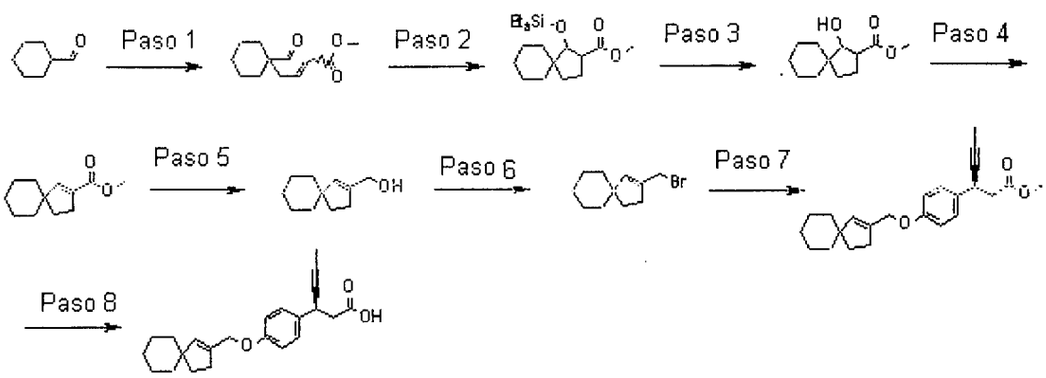
Ejemplo 14

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 12, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 13.

Ejemplo 15

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de ciclohexancarbaldehído (6,3 ml) y metil éster del ácido 2-hidroxi-3-butenoico (5 ml) en tolueno (40 ml) se agregó monohidrato del ácido para-toluensulfónico (20 mg), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando un aparato Dean-Stark durante 16,5 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 50:1 a 10:1) para dar metil éster del ácido 4-(1-formil-ciclohexil)-but-2-enoico (3,7 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,30-1,42(4H,m),1,53-1,58(4H,m),1,85-1,91(2H,m),2,33(2H,dd,J=7,7,1,3Hz),3,72(3H,s),5,84(1H,dt,J=15,7,1,3Hz),6,81(1H,ddd,J=7,7,15,7,7,8Hz),9,48(1H,s).

Paso 2

A una solución de metil éster del ácido 4-(1-formil-ciclohexil)-but-2-enoico (3,7 g) obtenida en el Paso 1 y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (163 mg)

en tolueno (80 ml) se agregó gota a gota trietilsilano (5,9 ml) bajo atmósfera de argón durante 10 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a 55°C durante 27 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 20:1) para dar metil éster del ácido 1-trietilsiloxi-espiro[4.5]decan-2-carboxílico (5,0 g).

Paso 3

A una solución de metil éster del ácido 1-trietilsiloxi-espiro[4.5]decan-2-carboxílico (5,0 g) obtenida en el Paso 2 en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó una solución 1M de tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (18,4 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, tras la adición de una solución acuosa de cloruro de

amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 5:1) para dar metil éster del ácido 1-hidroxi-espiro[4.5]decan-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,6 g, isómero más polar; 0,95 g).

Isómero más polar

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,17-1,53(6H,m),1,58-1,61(4H,m),1,76-1,85(2H,m),1,89-1,98(1H,m),2,02(1H,d,J=4,5Hz),2,71-2,79(1H,m),3,72(3H,s),3,77(1H,dd,J=9,0,4,2Hz).

Paso 4

Metil éster del ácido 1-hidroxi-espiro[4.5]decan-2-carboxílico obtenido en el Paso 3 (isómero más polar; 0,95 g) se sometió a la reacción en la misma condición de los Pasos 5 y 6 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido espiro[4.5]dec-1-ene-2-carboxílico (800 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,39-1,52(10H,brm),1,77(2H,t,J=7,4Hz),2,56

(2H,td,J=7,4,1,8Hz),3,73(3H,s),6,69(1H,s).

Paso 5

Metil éster del ácido espiro[4.5]dec-1-en-2-carboxílico (800 mg) obtenido en el Paso 4 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 7 del Ejemplo 1 para dar espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (675 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,33-1,50(14H,brm),1,73(2H,t,J=7,0Hz),2,31 (2H,t,J=7,0Hz),4,16(2H,d,J=6,5Hz),5,56(1H,s).

Paso 6

A una solución de espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (50 mg) obtenida en el Paso 5 en cloroformo (1 ml) se agregaron trifenilfosfina (87 mg) y N-bromo-succinimida (87 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar 2-bromometil-espiro[4.5]dec-1-eno (55 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,36-1,51(10H,brm),1,75(2H,t,J=7,4Hz),2,42

(2H,t,J=7,4Hz),4,04(2H,s),5,71(1H,s).

Paso 7

A una solución de 2-bromometil-espiro[4.5]dec-1-eno (55 mg) obtenida en el Paso 6 en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agregaron metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (60 mg) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 y carbonato de potasio (93 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 50:1 a 20:1) para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (71 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,40-1,59(10H,brm),1,76(2H,t,J=8,0Hz),1,84 (3H,d,J=2,3Hz),2,39(2H,t,J=8,0Hz),2,66(1H,dd,J=15,3,7,0Hz

),2,76(1H,dd,J=15,3,7,8Hz),3,67(3H,s),4,04-4,08(1H,m),4,52(2H,s),5,68(1H,s),6,87(2H,d,J=8,7Hz),7,27(2H,d,J=8,7Hz).

Paso 8

Metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (71 mg) obtenido en el Paso 7 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (57 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 16

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 15.

Ejemplo 17

Preparación del ácido (S)-3-[4-(spiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-ino

ico

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 5 del Ejemplo 15, espiro[4.4]non-1-en-2-il-metanol se obtuvo a partir de ciclopentancarbaldehído.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,56-1,47(4H,m),1,69-1,63(4H,m),1,80(3H,t, J=7,2Hz),2,33(2H,t,J=7,2Hz),4,18(2H,d,J=4,6Hz),5,48(1H,s)

.

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 6 a 8 del Ejemplo 15, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

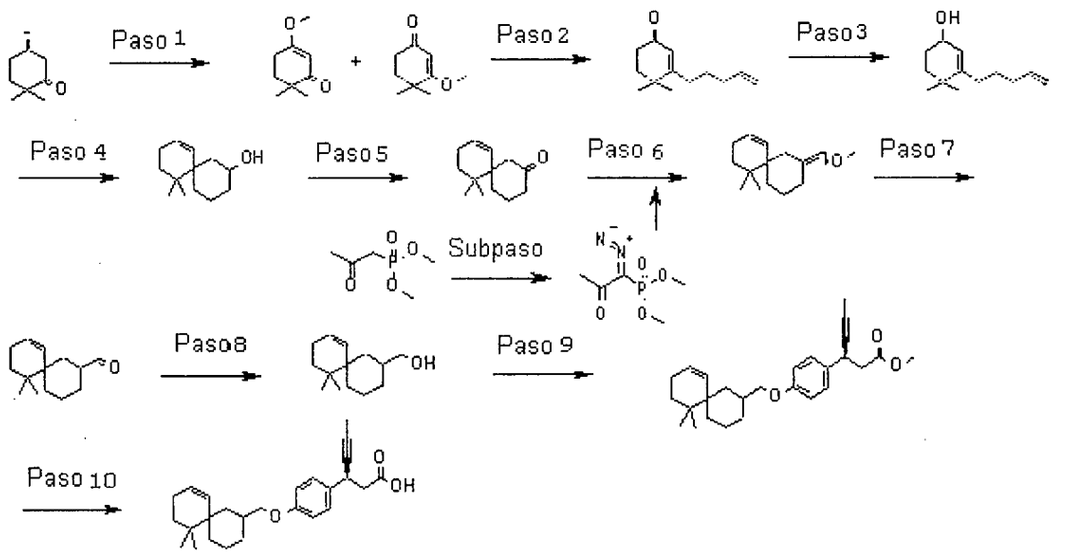
Ejemplo 18

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico

En igual forma que en el Ejemplo 16, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 17.

Ejemplo 19

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de 4,4-dimetil-ciclohexan-1,3-diona (6,0 g) en metanol (80 ml) se agregó monohidrato del ácido para-toluensulfónico (813 mg), seguido por el calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 3:1) para dar un isómero menos polar

(3,7 g) y un isómero más polar (1,1 g).

Isómero menos polar

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,12(6H,s),1,81(2H,t,J=6,3Hz),2,44(2H,t,J=6,3Hz),3,69(3H,s),5,27(1H,s).

Isómero más polar

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,20(6H,s),1,83(2H,t,J=6,7Hz),2,41(2H,t,J=6,7Hz),3,68(3H,s),5,26(1H,s).

Paso 2

A magnesio (237 mg) se agregó gota a gota una solución de 5-bromo-1-penteno (1,15 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) bajo atmósfera de argón durante 20 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución del isómero menos polar (1,0 g) obtenida en el Paso 1 en tetrahidrofurano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, tras la adición de solución acuosa 12% de ácido clorhídrico (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se extrajo

con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 10:1) para dar 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enona (1,07 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,17(6H,s),1,61(2H,tt,J=7,5,7,5Hz),1,86(2H,t,J=6,8Hz),2,12(2H,q,J=7,5Hz),2,22(2H,t,J=7,5Hz),2,45(2H,t,J=6,8Hz),4,95-5,08(2H,m),5,75-5,87(2H,m).

Paso 3

A una suspensión de hidruro de litio aluminio (250 mg) en dietiléter (20 ml) se agregó gota a gota una solución de 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enona (1,05 g) obtenida en el Paso 2 en dietiléter (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Luego, tras la adición sucesiva de agua (0,25 ml), solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (0,25 ml) y agua (0,75 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de la filtración de los insolubles

resultantes, se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 15:1 a 10:1) para dar 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enol (830 mg). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,98(3H,s),1,04(3H,s),1,32-1,65(5H,m),1,83-1,92(1H,m),1,92-2,02(2H,m),2,08(2H,q,J=7,3Hz),4,12-4,21(1H,m),4,93-5,06(2H,m),5,37-5,41(1H,m),5,75-5,90(1H,m).

Paso 4

A 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enol (810 mg) obtenido en el Paso 3 se agregó ácido fórmico (60 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 50°C durante 3 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se redujo en la misma condición del Paso 3 para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ol (340 mg). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,86(3H,s),0,89(3H,s),1,11(1H,dq,J=4,6,11,6Hz),1,21-1,44(4H,m),1,49-1,71(3H,m),1,79(1H,dq,J=11,6,2,

1Hz),1,98-2,03(3H,m),3,82-3,89(1H,m),5,57-5,63(1H,m),5,71 (1H,dd,J=10,3,2,0Hz).

Paso 5

A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ol (320 mg) obtenida en el Paso 4 in cloroformo (10 ml) se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (periodinano Dess-Martin; 735 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas. Luego, tras la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción, el cloroformo se evaporó in vacuo. Al residuo se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 20:1) para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ona (290 mg).

Paso 6

A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ona (290 mg) obtenida en el Paso 5 y dimetil(1-diazo-2-oxopropil)-fosfonato (435 mg) obtenido en el siguiente Subpaso en metanol (6 ml) se agregó carbonato de potasio (420 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, tras la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 15:1) para dar 8-(1-metoximetiliden)-5,5-dimetil-espiro[5.5]undec-1-eno (240 mg).

Paso 7

A una solución de 8-(1-metoximetiliden)-5,5-dimetil-espiro[5.5]undec-1-eno (240 mg) obtenida en el Paso 6 en acetonitrilo (6 ml) se agregó

una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1,1 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, tras la adición de salmuera saturada, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo resultante se disolvió en un solvente mixto de metanol (5,4 ml)-agua(0,6 ml). A la solución se agregó carbonato de potasio (150 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, tras la adición de water, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 40:1) para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-carbaldehído (195 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,91-0,86(6H,m),1,08-1,79(9H,m),1,94-2,06(3H,m),2,45-2,56(1H,m),5,62-5,70(1H,m),5,76-5,83(1H,m),9,59-9,63(1H,m).

Paso 8

A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-carbaldehído (195 mg) obtenida en el Paso 7 en metanol (5 ml) se agregó borohidruro de sodio (55 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Luego, tras la adición de una solución acuosa 0,5N de hidróxido de sodio (10 ml), la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 10:1 a 5:1) para dar (11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-il)-metanol (190 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,85(6H,d,J=2,3Hz),1,04(1H,t,J=12,2Hz),1,17-1,85(10H,m),1,95-2,02(2H,m),3,40-3,47(2H,m),5,59(1H,dt,J=10,2,3,0Hz),5,85(1H,dt,J=10,2,2,3Hz).

Paso 9

(11,11-Dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-il)-metanol (67 mg) obtenido en el Paso 8 y metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (77 mg) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 se sometieron a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (119 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,87(6H,s),0,90-0,96(1H,m),1,15(1H,t,J=12,4Hz),1,68-1,33(7H,m),1,83(3H,d,J=2,3Hz),1,93(1H,d,J=12,5Hz),1,98-2,12(3H,m),2,66(1H,dd,J=15,3,7,0Hz),2,76(1H,dd,J=15,3,8,3Hz),3,67(3H,s),3,69-3,76(2H,m),4,03-4,09(1H,m),5,62(1H,td,J=3,0,10,2Hz),5,89(1H,dt,J=10,2,2,0Hz),6,84(2H,d,J=9,4Hz),7,27(2H,d,J=9,4Hz).

Paso 10

metil éster del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (119 mg) obtenido en el Paso 9 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del

Ejemplo 1 para dar ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (104 mg) como el compuesto deseado.

Subpaso

A una suspensión de hidruro de sodio 60% (2,5 g) en tolueno(100 ml)-tetrahidrofurano(40 ml) se agregó gota a gota una solución de dimetil 2-oxopropil fosfonato (10 g) en tetrahidrofurano (40 ml) bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Luego, a la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de para-dodecilbencensulfonil azida (22 g) en tetrahidrofurano (40 ml) durante 10 minutos, seguido por agitación en el rango de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 1:1) para dar dimetil(1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato (4,2 g).

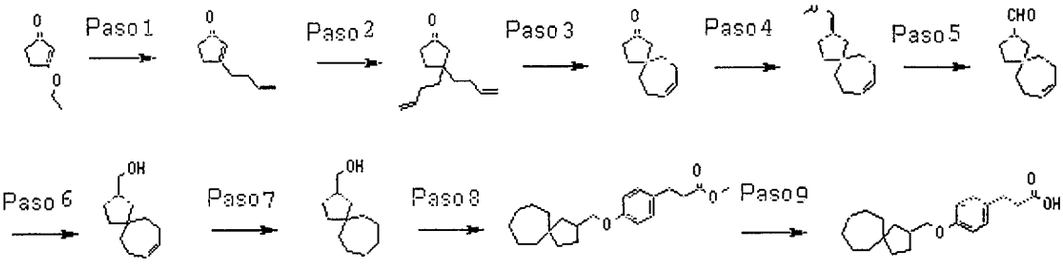
Ejemplo 20

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 19.

Ejemplo 21

Preparación del ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)fenil]-propionico



Paso 1

A una solución de 3-etoxiciclopent-2-enona (2,37 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó gota a gota una solución 0,5M de tetrahidrofurano de bromuro de 3-butenilmagnesio (38,4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 10

minutos, seguido por agitación a -78°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, tras la adición de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(3-butenil)ciclopent-2-enona (1,1 g).. ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:2,37(4H,dtd,J=17,90,5,65,2,95Hz),2,50-2,61 (4H,m),5,04-5,09(2H,m),5,75-5,89(1H,m),5,98(1H,s).

Paso 2

A una suspensión de yoduro de cobre(I) (2,6 g) y bromuro de litio (1,2 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se agregó gota a gota una solución 0,5M de tetrahidrofurano de bromuro de 3-butenilmagnesio (26,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 6 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 40 minutos. Luego, 5 minutos

después de la adición de complejo de trifluoruro de boro dietiléter (0,554 ml), a la mezcla de reacción se agregó 3-(3-butenil)ciclopent-2-enona (0,6 g) obtenida en el Paso 1. Media hora después, tras la adición de de complejo de trifluoruro de boro dietiléter (0,250 ml), la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, y se agitó en forma adicional a temperatura ambiente hasta el día siguiente luego de quitar un baño de hielo seco/etanol. Luego, tras la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y una solución acuosa de amoníaco 28%, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa de amoníaco y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3,3-dibut-3-enilciclopentanona (380 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ:1,48-1,57(4H,m),1,84(2H,t,J=8,0Hz),1,95-2,09(4H,m),2,11(2H,s),2,28(2H,t,J=8,0Hz),4,95-5,08(4H,m),5,79-5,85(2H,m).

Paso 3

Una solución de 3,3-dibut-3-enilciclopentanona (380 mg) obtenida en el Paso 2 en tolueno (80 ml) se desgasificó con argón. Después de la adición de benciliden [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden] dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio (84 mg), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undec-8-en-2-ona (350 mg).

Paso 4

A una solución de espiro[4.6]undec-8-en-2-ona (350 mg) obtenida en el Paso 3 y dimetil(1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato (768 mg) obtenido en igual forma a la del Subpaso del Ejemplo 19 en metanol (10 ml) se agregó carbonato de potasio (830 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido por la extracción con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró para dar 2-(1-metoximetiliden)espiro[4.6]undec-8-eno (900 mg) como un producto bruto.

Paso 5

A una solución del 2-(1-metoximetiliden)espiro[4.6]undec-8-eno bruto (900 mg) obtenido en el Paso 4 en acetonitrilo (10 ml) se agregó una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undec-8-en-2-carbaldehído (44 mg).

Paso 6

A una solución de espiro[4.6]undec-8-en-2-carbaldehído (44 mg) obtenido en el Paso 5 en metanol (1 ml) se agregó borohidruro de sodio (9 mg), seguido por agitación a

temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, tras la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar espiro[4.6]undec-8-en-2-metanol (44 mg).

Paso 7

Una suspensión de espiro[4.6]undec-8-en-2-metanol (44 mg) obtenido en el Paso 6 y paladio-carbono 5% (4 mg) en tetrahidrofurano(1 ml)-etanol(1 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undecan-2-metanol (43 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,98(1H,dd,J=12,43,9,42Hz),1,24-1,36(3H,m),1,44-1,53(12H,m),1,69(1H,dd,J=12,40,7,72Hz),1,74-1,83(1H,m),2,12-2,22(1H,m),3,53(2H,d,J=5,27Hz).

Paso 8

A una solución de espiro[4.6]undecan-2-metanol (43 mg)

obtenido en el Paso 7, metil éster del ácido 3-(4-hidroxifenil)propionico (51 mg) y trifenilfosfina (74 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se agregó 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (49 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar metil éster del ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (75 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,08(1H,dd,J=12,6,9,3Hz),1,41-1,49(15H,m), 1,77-1,85(2H,m),2,40-2,43(1H,m),2,59(2H,t,J=7,7Hz),2,88(2 H,t,J=7,7Hz),3,66(3H,s),3,80(2H,d,J=6,8Hz),6,81(2H,d,J=8, 7Hz),7,09(2H,d,J=8,7Hz).

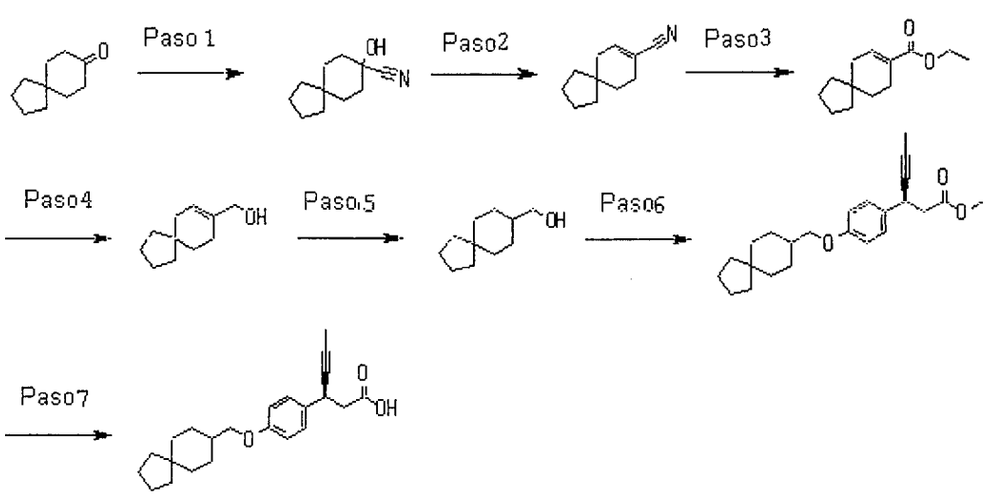
Paso 9

A una solución de metil éster del ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (75 mg) obtenido en el Paso 8 en un solvente mixto de etanol(1

ml)-tetrahidrofurano(1 ml) se agregó una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,22 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, tras la concentración de la mezcla de reacción, se agregó al residuo gota a gota una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó in vacuo para dar ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (70,6 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 22

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de espiro[4.5]decan-8-ona (4,2 g) producida a partir de ciclopentancarbaldehído en igual forma a la de los Pasos 1 y 2 del Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (30 ml) se agregaron sucesivamente trimetilsilil cianuro (2,9 ml) y una solución de tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M, 22 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, tras la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar 8-hidroxi-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (3,9 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,41-1,47(4H,m),1,54-1,65(8H,m),1,76-1,80(4H,m).

Paso 2

A una solución de 8-hidroxi-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (3,9 g) obtenido en el Paso 1 en tetrahidrofurano (30 ml) se agregaron sucesivamente piridina (4,4 ml) y cloruro de tionilo (1,8 ml),

seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y concentró para dar espiro[4.5]dec-7-en-8-carbonitrilo (2,8 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,35-1,44(4H,m),1,54(2H,t,J=6,4Hz),1,62-1,67(4H,m),2,06(2H,dd,J=6,4,2,4Hz),2,24-2,30(2H,m),6,55-6,59(1H,m).

Paso 3

A una solución de espiro[4.5]dec-7-en-8-carbonitrilo (2,8 g) obtenido en el Paso 2 en etanol (30 ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (3 ml), seguido por el calentamiento a reflujo de la mezcla de reacción durante agitación por 5 días. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y

salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar espiro[4.5]dec-7-en-8-carboxílico etil éster del ácido (2,8 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,29(3H,t,J=7,0Hz),1,36-1,42(4H,m),1,52(2H,t,J=6,4Hz),1,61-1,66(4H,m),2,07(2H,dd,J=6,4,2,6Hz),2,29-2,31(2H,m),4,18(2H,q,J=7,0Hz),6,90-6,94(1H,m).

Paso 4

A una solución de etil éster del ácido espiro[4.5]dec-7-en-8-carboxílico (2,8 g) obtenido en el Paso 3 en tetrahidrofurano (40 ml) se agregó gota a gota una solución de tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (0,99 M, 41 ml) bajo atmósfera de argón a -78°C, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y de la suba de la temperatura a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (1,95 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,37-1,41(4H,m),1,51(2H,t,J=6,5Hz),1,59-1,65(4H,m),1,90-1,93(2H,m),2,04-2,06(2H,m),4,00(2H,s),5,62(1H,s).

Paso 5

A una solución de espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (0,7 g) obtenido en el Paso 4 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(7 ml)-metanol(7 ml) se agregó paladio-carbono 5% (70 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo presión normal en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas y luego bajo una presión aumentada de 0,3 MPa en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se agregó borohidruro de sodio (0,14 g), seguido por agitación

de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar espiro[4.5]dec-8-il-metanol (0,528 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,00-1,12(2H,m),1,23-1,64(15H,brm),3,46(2H,d,J=6,4Hz).

Paso 6

Espiro[4.5]dec-8-il-metanol (0,528 g) obtenido en el Paso 5 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,1 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,13-1,21(2H,m),1,27-1,29(3H,m),1,33-1,43(3H,m),1,48-1,60(6H,m),1,71-1,76(3H,m),1,82(3H,d,J=2,3Hz),2,65(1H,dd,J=15,3,7,0Hz),2,75(1H,dd,J=15,3,8,5Hz),3,66(3H

,s),3,74(2H,d,J=6,0Hz),4,02-4,07(1H,m),6,83(2H,d,J=8,6Hz)
,7,26(2H,d,J=8,6Hz).

Paso 7

Metil éster del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,3 g) obtenido en igual forma a la del Paso 6 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,09 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 23

Preparación de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 22.

Ejemplo 24

Preparación del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoic

o

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 5 del Ejemplo 22, se obtuvo espiro[5.5]undec-3-il-metanol a partir de espiro[5.5]undecan-3-ona obtenida en el Paso 2 del Ejemplo 1.

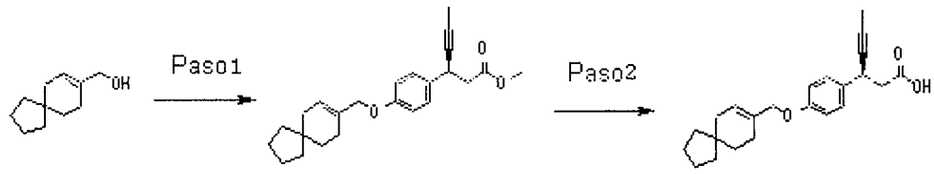
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,12-1,02(4H,m),1,26-1,21(4H,m),1,42-1,39(7H,m),1,57-1,51(2H,m),1,68-1,65(2H,m),3,47(2H,brs).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 6 a 7 del Ejemplo 22, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

Ejemplo 25

Preparación del ácido (S)-3-[4-(spiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

Espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (0,5 g) obtenido en el Paso 4 del Ejemplo 22 y metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (0,803 g) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 se sometieron a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (S)-3-[4-(spiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,05 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,37-1,40(4H,m),1,52-1,56(2H,m),1,60-1,65(4H,m),1,82(3H,d,J=2,3Hz),1,93-1,96(2H,m),2,08-2,13(2H,m),2,64(1H,dd,J=15,1,7,0Hz),2,75(1H,dd,J=15,1,8,3Hz),3,66(3H,s),4,03-4,08(1H,m),4,36(2H,s),5,73(1H,s),6,85(2H,d,J=8,6Hz),7,26(2H,d,J=8,6Hz).

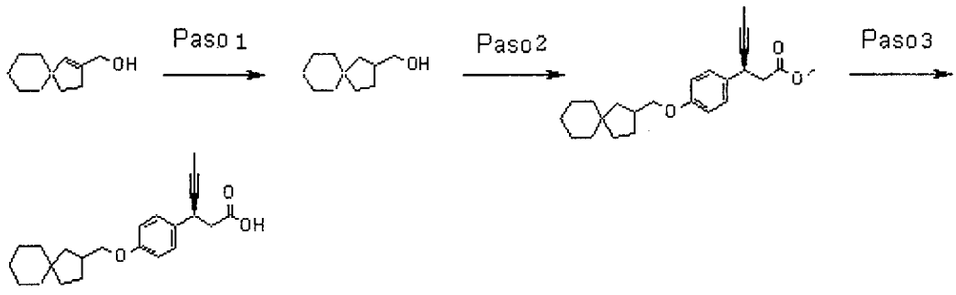
Paso 2

Metil éster del ácido

(S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (1.0 g) obtenido en el Paso 1 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (0,924 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 26

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (50 mg) obtenido en el Paso 5 del Ejemplo 15 en tetrahidrofurano (1 ml) se agregó paladio-carbono 5% (5 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo presión normal en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por

filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 ml). A la solución se agregó borohidruro de sodio (10 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró para dar espiro[4.5]dec-2-il-metanol (30 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,95-1,03(1H,m),1,31-1,47(12H,brm),1,66-1,81(3H,m),2,13-2,23(1H,m),3,53(2H,d,J=6,8Hz).

Paso 2

Espiro[4.5]dec-2-il-metanol (30 mg) obtenido en el Paso 1 y metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (52 mg) obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 se sometieron a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (49 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,10(1H,dd,J=13,0,9,2Hz),1,36-1,49(10H,m),1,78-1,83(5H,m),2,38-2,46(1H,m),2,65(1H,dd,J=15,3,7,0Hz),2,75(1H,dd,J=15,3,8,5Hz),3,66(3H,s),3,81(2H,d,J=6,7Hz),4,02-4,07(1H,m),6,83(2H,d,J=8,7Hz),7,26(2H,d,J=8.7Hz).

Paso 3

Metil éster del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (49 mg) obtenido en el Paso 2 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (20 mg) como el compuesto deseado.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,11(1H,dd,J=12,4,9,6Hz),1,48-1,29(13H,m),1,85-1,79(5H,m),2,44-2,42(1H,m),2,84-2,69(2H,m),2,84-2,69(2H,m),3,82(2H,d,J=6,5Hz),4,06-4,04(1H,brm),6,85(2H,d,J=8,1Hz),7,28(2H,d,J=8,1Hz).

Ejemplo 27

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(spiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto

deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 26.

Ejemplo 28

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico Paso 1

En igual forma que en el Paso 1 del Ejemplo 26, espiro[5.5]undec-2-il-metanol se obtuvo a partir de espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol obtenido en igual forma a la del Paso 7 del Ejemplo 1.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,65(1H,t,J=13,2Hz),0,75-0,97(2H,m),1,81-1,18(16H,m),3,41(2H,d,J=4,1Hz).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 2 a 3 del Ejemplo 26, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

Ejemplo 29

Preparación de la sal de sodio del ácido

(3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoi
co

En igual forma que en el Ejemplo 27, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 28.

Ejemplo 30

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Paso 1

En igual forma que en el Paso 1 del Ejemplo 26, espiro[4.4]non-2-il-metanol se obtuvo a partir de espiro[4.4]non-1-en-2-il-metanol obtenido en igual forma a la del Paso 1 del Ejemplo 17.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,18(1H,td,J=9,0,3,3Hz),1,38-1,31(1H,m),1,53-1,42(6H,m),1,64-1,57(4H,m),1,69(1H,dd,J=12,6,8,0Hz),1,85-1,75(1H,m),2,22(1H,tt,
J=16,0,5,3Hz),3,54(2H,d,J=7,0Hz).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 2 a 3 del Ejemplo 26,

el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

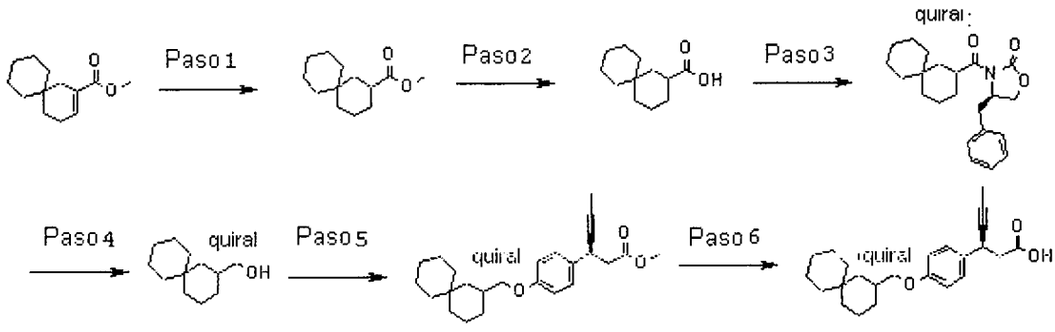
Ejemplo 31

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(spiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

En igual forma que en el Ejemplo 27, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 30.

Ejemplo 32

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)



Paso 1

A una solución de metil éster del ácido espiro[5.5]undec-2-en-2-carboxílico (300 mg) obtenido en

igual forma a la del Paso 6 del Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (15 ml) se agregó paladio-carbono 5% (50 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo presión aumentada de 0,3 MPa en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado in vacuo para dar metil éster del ácido espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (300 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,98(1H,td,J=13,2,4,1Hz),1,16(1H,t,J=13,2Hz),1,22-1,50(13H,m),1,65(1H,d,J=12,3Hz),1,82-1,94(2H,m),2,47(1H,tt,J=12,3,3,6Hz),3,67(3H,s).

Paso 2

A una solución de metil éster del ácido espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (500 mg) obtenido en igual forma a la del Paso 1 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(5 ml)-metanol(5 ml) se agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (3,57 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 50°C durante 3 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, una solución

acuosa 2N de ácido clorhídrico (3.57 ml) se agregó a la mezcla de reacción. El metanol en la mezcla de reacción se evaporó in vacuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y concentró para dar ácido espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (440 mg).

Paso 3

A una solución del ácido espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (570 mg) obtenido en igual forma a la del Paso 2 en cloroformo (6 ml) se agregaron cloruro de tionilo (0,425 ml) y N,N-dimetilformamida (0,06 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se agregaron sucesivamente trietilamina (1,21 ml), (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (670 mg) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, tras la adición de agua

helada, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo (relación de volumen) = 20:1) para dar (4R)-4-bencil-3-(espiro[5.5]undecan-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona (isómero menos polar (quiral: A); 430 mg, isómero más polar (quiral: B); 390 mg).

Isómero menos polar (quiral: A):

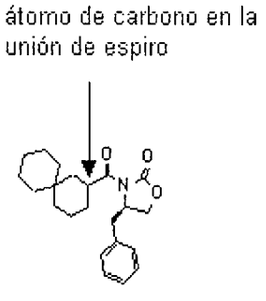
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,98-1,06(1H,m),1,12-1,29(3H,m),1,38-1,63(11H,m),1,70(1H,d,J=13,2Hz),1,78-1,85(1H,m),1,92(1H,dd,J=12,6,2,2Hz),2,79(1H,dd,J=13,4,9,5Hz),3,26(1H,dd,J=13,4,3,2Hz),3,67-3,75(1H,m),4,14-4,23(2H,m),4,65-4,71(1H,m),7,22-7,37(5H,m).

Isómero más polar (quiral: B):

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,02(1H,td,J=13,0,4,6Hz),1,18-1,28(3H,m),1,37-1,66(11H,m),1,67-1,82(2H,m),1,91-1,98(1H,m),2,77(1H,dd,J=13,2,9,5Hz),3,26(1H,dd,J=13,2,3,3Hz),3,72(1H,tt,J=12,

1,3,3Hz),4,14-4,24(2H,m),4,63-4,69(1H,m),7,17-7,40(5H,m).

Según lo utilizado en la presente, cuando un átomo de carbono en la unión de espiro es un carbono quiral como el representado por, por ejemplo, la siguiente fórmula:



quiral: A hace referencia a una quiralidad de un átomo de carbono en la unión de espiro en un isómero menos polar. También, los siguientes compuestos obtenidos a partir de los compuestos con la quiralidad mencionada con anterioridad serán representados por los nombres con (quiral: A) en la parte final de los mismos. En forma similar, quiral: B hace referencia a una quiralidad de un átomo de carbono en la unión de espiro en un isómero más polar. También, los siguientes compuestos obtenidos a partir de los compuestos con la quiralidad mencionada con anterioridad serán representados por los nombres con (quiral: B) en la parte final de los mismos.

Paso 4

A una suspensión de hidruro de litio aluminio (55 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó gota a gota una solución de

(4R)-4-bencil-3-(espiro[5.5]undecan-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona (quiral: A) (425 mg) obtenida en el Paso 3 en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación de la mezcla de reacción en el rango de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego, a la mezcla de reacción se agregaron sucesivamente agua (0,06 ml), una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (0,06 ml) y agua (0,18 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtraron los insolubles precipitados en la mezcla de reacción y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:20 a 1:10) para dar espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral: A)(185 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,65(1H,t,J=13,2Hz),0,75-0,97(2H,m),1,81-1,18(16H,m),3,41(2H,d,J=4,1Hz).

Paso 5

Espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral: A) (100 mg) obtenido en el Paso 4 y metil éster del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico obtenido en igual forma a la del Subpaso 5 del Ejemplo 1 se sometieron a la reacción en la misma condición del Paso 8 del Ejemplo 1 para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)(200 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,76(1H,t,J=12,6Hz),0,86-0,99(2H,m),1,30-1,20(3H,m),1,49-1,37(9H,m),1,65-1,79(2H,m),1,82(3H,d,J=2,4Hz),1,87-1,99(2H,m),2,65(1H,dd,J=15,2,8,4Hz),2,75(1H,dd,J=15,2,8,4Hz),3,65-3,72(5H,m),4,03-4,07(1H,m),6,83(2H,d,J=8,4Hz),7,26(2H,d,J=8,4Hz).

Paso 6

Metil éster del ácido

(3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoi co (quiral: A) (200 mg) obtenido en el Paso 5 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoi co (quiral: A)(190 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 33

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoi co (quiral: A)

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 32.

Ejemplo 34

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoi co (quiral: B)

Paso 1

En igual forma que en el Paso 4 del Ejemplo 32,

espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral:B) se obtuvo a partir del isómero más polar (quiral:B) obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 32.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,65(1H,t,J=13,2Hz),0,75-0,97(2H,m),1,81-1,18(16H,m),3,41(2H,d,J=4,1Hz).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

Ejemplo 35

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

En igual forma que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en igual forma que en el Ejemplo 34.

Ejemplo 36

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

(quiral: A)

Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 3 del Ejemplo 32, el isómero menos polar (quiral: A) y el isómero más polar (quiral: B) de (4R)-4-bencil-3-(espiro[4.5]decan-7-carbonil)-oxazolidin-2-ona se obtuvieron a partir de metil éster del ácido espiro[4.5]dec-7-ene-7-carboxílico obtenido a partir de ciclopentancarbaldehído en igual forma a la de los Pasos 1 a 6 y 6' del Ejemplo 1.

Isómero menos polar (quiral: A):

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,22-1,75(15H,m),1,90-1,96(1H,m),2,77(1H,dd,J=13,2,9,5Hz),3,27(1H,dd,J=13,2,3,4Hz),3,59-3,67(1H,m),4,15-4,23(2H,m),4,63-4,69(1H,m),7,20-7,23(2H,m),7,26-7,36(3H,m).

Isómero más polar (quiral: B):

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,23-1,83(16H,m),2,76(1H,dd,J=13,2,9,6Hz),3,27(1H,dd,J=13,2,3,2Hz),3,57-3,65(1H,m),4,15-4,22(2H,m),4,65-4,71(1H,m),7,20-7,24(2H,m),7,25-7,36(3H,m).

Paso 2

En igual forma que en el Paso 4 del Ejemplo 32, spiro[4.5]dec-7-il-metanol (quiral: A) se obtuvo a partir del isómero menos polar (quiral: A) obtenido en el Paso 1.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,84(1H,dddd,J=12,7,12,7,12,7,3,9Hz),0,92(1H,dd,J=12,7,12,7Hz),1,15(1H,ddd,J=12,7,12,7,3,9Hz),1,25-1,67(14H,m),1,71-1,78(1H,m),3,43(2H,t,J=5,1Hz).

Paso 3

En igual forma a la de los Pasos 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenida en el Paso 2.

Ejemplo 37

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)

En igual forma que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36.

Ejemplo 38

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

Paso 1

En igual forma que en el Paso 4 del Ejemplo 32, espiro[4.5]dec-7-il-metanol (quiral: B) se obtuvo a partir del isómero más polar (quiral: B) obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 36.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,84(1H,dddd,J=12,7,12,7,12,7,3,9Hz),0,92(1H,dd,J=12,7,12,7Hz),1,15(1H,ddd,J=12,7,12,7,3,9Hz),1,24-1,67(14H,m),1,71-1,78(1H,m),3,43(2H,brs).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Paso anterior 1.

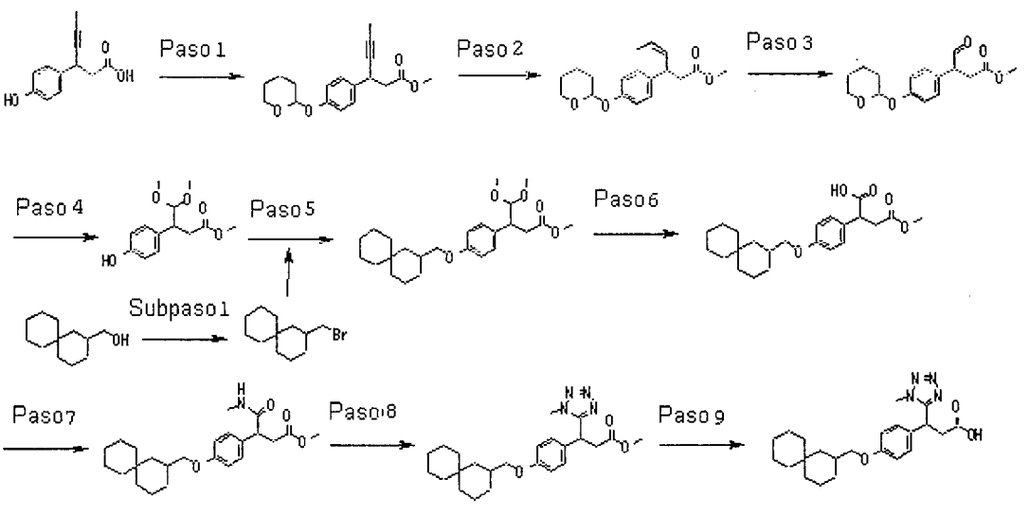
Ejemplo 39

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

En igual forma que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 38.

Ejemplo 40

Preparación del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución del ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (3,0 g) obtenidoen igual forma a la del Subpaso 3 del Ejemplo 1 en un solvente mixto de tolueno(30 ml)-metanol(10 ml) se agregó gota a gota una solución de hexano de trimetilsilildiazometano (2M, 8,8 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 8 minutos, seguido por

agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en cloroformo (60 ml). A la solución se agregaron sucesivamente 3,4-dihidro-2H-pirano (1,6 ml) y ácido canforsulfónico (0,17 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. Luego, tras la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, se evaporó el metanol in vacuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4 a 1:3) para dar metil éster del ácido 3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico (4,07 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,57-1,73(3H,m),1,82-1,89(5H,m),1,96-2,06(1H,m),2,66(1H,dd,J=15,3,7,0Hz),2,76(1H,dd,J=15,3,8,6Hz),3,59-3,61(1H,m),3,68(3H,s),3,87-3,94(1H,m),4,05-4,09(1H,m)

,5,40(1H,t,J=3,3Hz),7,00(2H,d,J=8,6Hz),7,28(2H,d,J=8,6Hz)

.

Paso 2

A una solución de metil éster del ácido 3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico (4,07 g) obtenido en el Paso 1 en acetato de etilo (70 ml) se agregaron sucesivamente quinolina (1,52 ml) y paladium-sulfato de barrio 5% (0,4 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo presión normal en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15,5 horas. Luego, tras la filtración de la mezcla de reacción a través de Celite, agua y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico se agregaron al filtrado, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y concentró para dar metil éster del ácido (Z)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-enoico (3,83 g).

Paso 3

A una solución de metil éster del ácido (Z)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-enoico (3,83 g) obtenido en el Paso 2 en un solvente mixto de dioxano(60 ml)-agua (15 ml) se agregó 2,6-lutidina (2,8 ml). Luego, a esto se agregó gota a gota una solución de ter-butanol de tetróxido de osmio (5 mg/ml, 12 ml) durante 5 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 minutos. Luego, se agregó a la mezcla de reacción gota a gota una solución acuosa de periodato de sodio (10,3 g/25 ml) durante 7 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, agua, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4 a 1:3)

para dar metil éster del ácido 4-oxo-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-butírico (2,59 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,57-1,72(3H,m),1,84-1,88(2H,m),1,95-2,03(1H,m),2,58(1H,dd,J=16,9,6,2Hz),3,13(1H,dd,J=16,9,8,3Hz),3,58-3,64(1H,m),3,66(3H,s),3,85-3,93(1H,m),4,15-4,07(1H,m),5,41(1H,q,J=3,1Hz),7,04-7,12(4H,m),9,67(1H,s).

Paso 4

A una solución de metil éster del ácido 4-oxo-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-butírico (1,29 g) obtenido en el Paso 3 en metanol (13 ml) se agregó ácido canforsulfónico (98 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, tras la adición de una solución 1N de hidróxido de sodio (0,42 ml), la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano

(relación de volumen) = 1:2 a 2:3) para dar metil éster del ácido 3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetoxi butírico (0,99 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:2,60(1H,dd,J=15,7,9,0Hz),2,85(1H,dd,J=15,7,5,7Hz),3,29(3H,s),3,39-3,43(1H,m),3,58(3H,s),4,38(1H,d,J=6,0Hz),4,95(1H,s),6,74(2H,d,J=9,2Hz),7,12(2H,d,J=9,2Hz).

Paso 5

A una solución de metil éster del ácido 3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetoxi butírico (0,257 g) obtenido en el Paso 4 y 2-bromometil-espiro[5.5]undecano (0,225 g) obtenido en el siguiente Subpaso 1 en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agregó carbonato de cesio (0,597 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 80°C durante 2,5 horas. Luego, tras la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:20 a 1:6) para dar metil éster del ácido

4,4-dimetoxi-3-[4-(spiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico (0,297 g).

Paso 6

A una solución de metil éster del ácido 4,4-dimetoxi-3-[4-(spiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico (820 mg) obtenido en igual forma a la del Paso 5 en acetona (8 ml), ácido trifluoroacético (6 ml) se agregó en tres porciones por hora, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, tras la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró para dar un aldehído bruto. A una solución del aldehído bruto en un solvente mixto de ter-butanol(6 ml)-agua (1,5 ml) se agregaron sucesivamente fosfato de dihidrógeno de sodio (88 mg), 2-metil-2-buteno (0,3 ml) y clorito de sodio (218 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar 4-metil éster del ácido 2-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succínico (310 mg).

Paso 7

A una solución de 4-metil éster del ácido 2-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succínico (310 mg) obtenido en el Paso 6 en N,N-dimetilformamide (4 ml) se agregaron sucesivamente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (163 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg) y una solución de tetrahidrofurano de metilamina (2M, 0,53 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Luego, tras la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido

clorhídrico, agua, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:1) para dar metil éster del ácido N-metil-3-[4-(spiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico (278 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,77(1H,t,J=15,1Hz),0,88-1,02(2H,m),1,21-1,29(2H,m),1,38-1,54(10H,m),1,66-2,02(4H,m),2,61(1H,dd,J=16,6,6,3Hz),2,75(3H,d,J=4,4Hz),3,28(1H,dd,J=16,6,8,5Hz),3,66(3H,s),3,70(2H,dd,J=5,6,2,8Hz),3,87(1H,dd,J=8,6,6,3Hz),5,36-5,43(1H,m),6,86(2H,d,J=8,1Hz),7,19(2H,d,J=8,1Hz).

Paso 8

A una solución de metil éster del ácido N-metil-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico (178 mg) obtenido en el Paso 7 en acetonitrilo (5 ml) se agregaron sucesivamente azida de sodio (85 mg) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,29 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas.

Luego, tras la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:1) para dar metil éster del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (41 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,75(1H,t,J=12,1Hz),0,86-0,99(2H,m),1,19-1,28(2H,m),1,36-1,99(14H,m),3,00(1H,dd,J=17,4,5,5Hz),3,53(1H,dd,J=17,4,8,8Hz),3,63-3,70(5H,m),3,82(3H,s),4,57(1H,dd,J=5,5,8,8Hz),6,83(2H,d,J=8,4Hz),7,11(2H,d,J=8,4Hz).

Paso 9

A una solución de metil éster del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (41 mg) obtenido en el Paso 8 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(1 ml)-metanol(0,5 ml)-agua (0,5 ml) se agregó una solución acuosa 2N de

hidróxido de sodio (0,144 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, tras la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (0,3 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre capa delgada sobre gel de sílice (ácido acético: acetato de etilo: cloroformo (relación de volumen) = 0.1:1:10) para dar ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (39 mg) como el compuesto deseado.

Subpaso 1

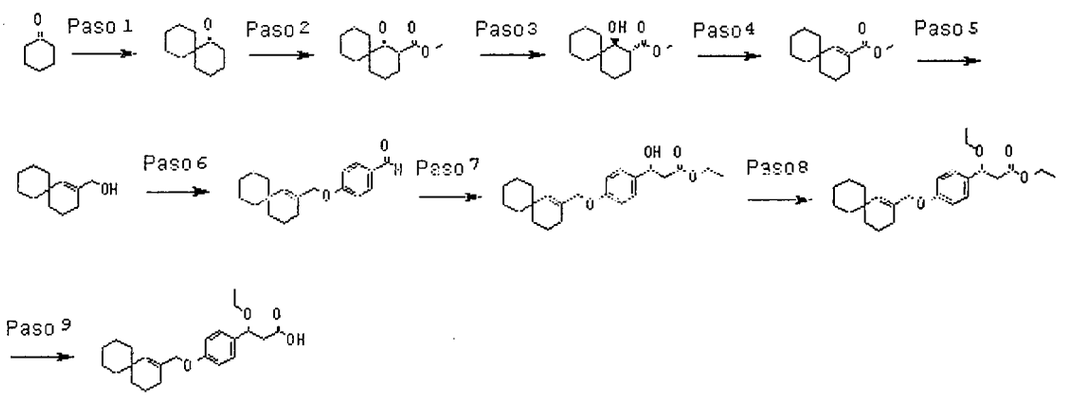
A una solución de espiro[5.5]undec-2-ilmetanol (0,65 g) obtenido en igual forma a la del Paso 1 del Ejemplo 26 a partir de espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol obtenido en igual forma a la del Paso 7 del Ejemplo 1, en cloroformo (10 ml) se agregaron sucesivamente trifenilfosfina (1,12 g) y N-bromosuccinimida (0,76 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas.

Luego, tras la adición de hexano, el precipitado se recolectó por filtración off y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4) para dar 2-bromometil-espiro[5.5]undecano (0,83 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,69(1H,t,J=13,2Hz),0,81-0,96(2H,m),1,19-1,24(2H,m),1,91-1,36(14H,m),3,25(2H,d,J=5,7Hz).

Ejemplo 41

Preparación del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una suspensión de ter-butóxido de potasio (24,4 g) en tolueno (100 ml) se agregó una solución de ciclohexanona

(10,67 g) y 1,5-dibromopentano (25 g) en tolueno (50 ml) durante agitación. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y lavó con tolueno. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:15) para dar espiro[5.5]undecan-1-ona (11,85 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,30-1,51(8H,m),1,66-1,74(4H,m),1,79-1,91(4H,m),2,38(2H,t,J=6,8Hz).

Paso 2

A una suspensión de hidruro de sodio 60% (5,7 g) y ter-butóxido de potasio (1,6 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó dimetilcarbonato (9,6 ml) a temperatura ambiente durante agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de espiro[5.5]undecan-1-ona (11,85 g) obtenida en el Paso 1 en tetrahidrofurano (40 ml) durante 1 hora, seguido por el calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 2

horas. Tras el enfriamiento con hielo, ácido acético (14.6 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Luego, la mezcla de reacción se vertió en salmuera saturada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:15) para dar metil éster del ácido 1-oxo-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (13,02 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,29-1,74(8H,m),1,78-1,98(6H,m),2,16-2,22(2H,m),3,74(3H,s),12,64(1H,m).

Paso 3

A una solución de metil éster del ácido 1-oxo-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (13,02 g) obtenido en el Paso 2 en metanol (300 ml), borohidruro de sodio (2.2 g) se agregó en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Luego, tras la adición de salmuera saturada, una solución acuosa 2N de ácido

clorhídrico se agregó en forma adicional gota a gota a la mezcla de reacción hasta el cese de la evolución de los gases, seguido por la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:8 a 1:5) para dar metil éster del ácido trans-1-hidroxi-espiro[5.5]undecane-2-carboxílico (2,74 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,82(1H,tt,J=13,6,5,0Hz),1,07-1,22(2H,m),1,31-1,67(10H,m),1,84-2,01(2H,m),2,17(1H,dt,J=12,0,4,2Hz),2,39(1H,d,J=4,4Hz),2,52-2,59(1H,m),3,42(1H,dd,J=10,7,4,2Hz),3,71(3H,s).

Paso 4

A una solución de metil éster del ácido trans-1-hidroxi-espiro[5.5]undecan-2-carboxílico (2,74 g) obtenido en el Paso 3 en cloroformo (20 ml) se agregó trietilamina (2,02 ml). A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de cloruro de metansulfonilo (1,03

ml) en cloroformo (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, tras la adición de agua, se lavó la mezcla de reacción. La capa orgánica separada se secó y concentró. Al residuo se agregaron tetrahidrofurano (30 ml) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.62 ml), seguido por el calentamiento de la mezcla de reacción a 60°C durante 3 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:8) para dar metil éster del ácido espiro[5.5]undec-1-ene-2-carboxílico (2,075 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,32-1,65(14H,m),2,20-2,27(2H,m),3,73(3H,s),6,84(1H,s).

Paso 5

A una solución de metil éster del ácido espiro[5.5]undec-1-en-2-carboxílico (2,07 g) obtenido en el Paso 4 en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó gota a gota una solución 1M de tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (30 ml) a -70°C bajo atmósfera de argón durante 15 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -70°C durante 1 hora. Luego de la adición cuidadosa de metanol (2 ml) y una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (5 ml) a la mezcla de reacción, la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en salmuera saturada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:5) para dar espiro[5.5]undec-1-en-2-metanol (1,685 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,53(12H,m),1,55-1,57(1H,m),1,62(2H,t t,J=9,2,3,1Hz),1,97(2H,t,J=6,2Hz),3,99(2H,d,J=6,0Hz),5,55 (1H,s).

Paso 6

A una solución de espiro[5.5]undec-1-ene-2-metanol (3,189 g) obtenido en igual forma a la del Paso 5, 4-hidroxibenzaldehído (2,589 g) y trifenilfosfina (5,56 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota una solución de 1,1'-diisopropil azodicarboxilato 94% (4,446 ml) en tetrahidrofurano (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:9) para dar 4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-benzaldehído (4,27 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,51(12H,m),1,60-1,68(2H,m),2,03(2H,dt,J=6,2,2,7Hz),4,46(2H,s),5,70(1H,s),7,01(2H,dt,J=9,3,2,3Hz),7,82(2H,dt,J=9,3,2,3Hz),9,89(1H,s).

Paso 7

A una solución de acetato de etilo (2,2 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó gota a gota una solución 2M de heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno de

diisopropilamida de litio (11,25 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón durante 15 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos. Luego, a la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de 4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-benzaldehído (4,27 g) obtenido en el Paso 6 en tetrahidrofurano (15 ml) durante 10 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 40 minutos. Luego de que la temperatura se elevó a temperatura ambiente, se agregó cuidadosamente una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:4 a 1:3) para dar etil éster del ácido

3-hidroxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (4,98 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,26(3H,dq,J=10,4,2,7Hz),1,30-1,49(8H,m),1

,54(2H,s),1,64(2H,tt,J=9,2,3,1Hz),2,01-2,04(4H,m),2,67(1H ,dd,J=16,2,3,9Hz),2,75(1H,dd,J=16,4,9,3Hz),3,11(1H,d,J=3, 4Hz),4,15-4,22(2H,m),4,36(2H,s),5,08(1H,dt,J=9,1,3,4Hz),5 ,67(1H,s),6,90(2H,dt,J=9,3,2,5Hz),7,25-7,29(2H,m).

Paso 8

A una solución de etil éster del ácido 3-hidroxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (4,98 g) obtenido en el Paso 7 y N,N-diisopropiletilamina (6,97 ml) en cloroformo (100 ml) se agregó gota a gota una solución 1M de diclorometano de tetrafluoroborato de trietiloxonio (20 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de

volumen) = 1:5) para dar etil éster del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (2,175 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,13(3H,t,J=7,0Hz),1,22(3H,td,J=7,6,3,1Hz),1,31-1,50(10H,m),1,53(2H,d,J=4,8Hz),1,64(2H,tt,J=9,2,3,1Hz),2,06(2H,dt,J=12,8,7,1Hz),2,5(1H,dd,J=15,0,5,1Hz),2,79(1H,dd,J=15,0,8,9Hz),3,28-3,41(2H,m),4,12(2H,ddd,J=14,3,7,1,2,1Hz),4,35(2H,s),4,68(1H,dd,J=8,9,5,1Hz),5,67(1H,s),6,89(2H,dt,J=9,2,2,4Hz),7,23(2H,dt,J=9,2,2,4Hz).

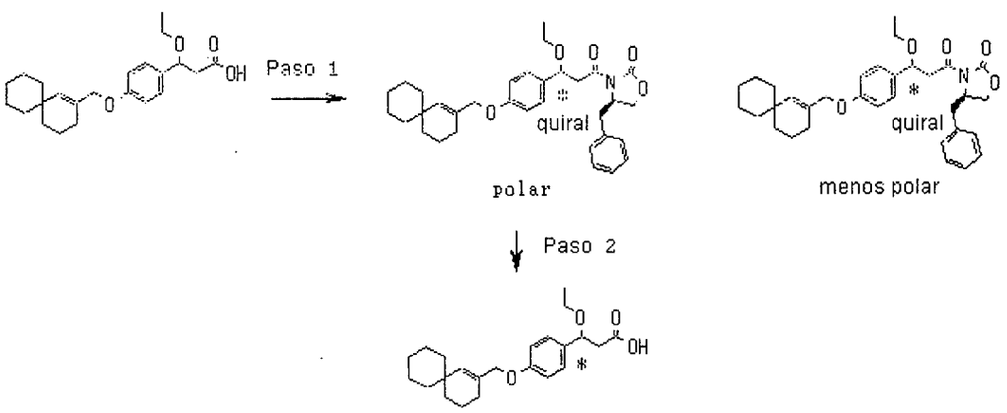
Paso 9

A una solución de etil éster del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (3,169 g) obtenido en igual forma a la del Paso 8 en un solvente mixto de etanol(10 ml)-tetrahidrofurano(10 ml) se agregó una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (4 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, tras la adición de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

hasta el día siguiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (8 ml) se agregó a la misma, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (2,95 g).

Ejemplo 42

Preparación del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-pr

opionico (2,95 g) obtenido en el Ejemplo 41 y trietilamina (3,3 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó gota a gota una solución de cloruro de pivaloilo (1,265 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) a -35°C, seguido por agitación de la mezcla de reacción de -35 a -30°C durante 30 minutos. Luego, a la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (1,82 g) y bromuro de litio (892 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido por la suba de la temperatura hasta 0°C durante 2 horas durante la agitación de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de presión media sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:5) para dar (R)-4-bencil-3-{3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionil}oxazolidin-2-ona.

Diastereómero menos polar (1,24 g)

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,14(3H,t,J=7,0Hz),1,34-1,54(15H,m),1,

64(2H,tt,J=9,2,3,1Hz),2,02-2,10(1H,m),2,78(1H,dd,J=13,5,9,4Hz),3,10(1H,dd,J=16,1,5,0Hz),3,29(1H,dd,J=13,5,3,1Hz),3,37(2H,ddt,J=16,5,7,0,2,7Hz),3,67(1H,dd,J=16,2,8,7Hz),4,36(2H,s),4,62-4,68(1H,m),4,82(1H,dd,J=8,7,5,1Hz),5,67(1H,s),6,88-6,92(2H,m),7,21-7,36(7H,m).

Diastereómero más polar (1,18 g)

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,14(3H,t,J=7,12Hz),1,34-1,49(9H,m),1,55(2H,s),1,64(2H,tt,J=9,2,3,1Hz),2,04(2H,q,J=3,5Hz),2,70(1H,dd,J=13,4,9,5Hz),3,18(1H,dd,J=16,2,4,1Hz),3,25(1H,dd,J=13,4,3,3Hz),3,34-3,41(2H,m),3,50(1H,dd,J=16,2,9,4Hz),4,18(2H,dt,J=12,6,5,0Hz),4,36(2H,s),4,67-4,72(1H,m),4,84(1H,dd,J=9,4,4,1Hz),5,67(1H,s),6,90(2H,dt,J=9,3,2,4Hz),7,15-7,18(2H,m),7,27-7,34(5H,m).

Paso 2

A una solución de (R)-4-bencil-3-{3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionil}oxazolidin-2-ona (diastereómero más polar 1,178 g) obtenida en el Paso 1 en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml) se agregó una mezcla de una solución

acuosa 4N de hidróxido de litio (1,1 ml) y una solución de peróxido de hidrógeno 30% (0,88 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego de 1,5 y 5,5 horas, a la mezcla de reacción se agregó en forma adicional una mezcla de una solución acuosa 4N de hidróxido de litio (0,55 ml) y una solución de peróxido de hidrógeno 30% (0,44 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego de 7 horas, a la mezcla de reacción se agregaron sucesivamente sulfito de sodio (2,785 g) y una solución acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio (1,2 g) (30 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:3) para dar ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (443 mg) como el compuesto deseado.

La rotación óptica específica de este compuesto fue como

sigue.

$[\alpha]D^{25}$= -33,3°(c1,020, EtOH)

Ejemplo 43

Preparación de la sal de sodio del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

En igual forma que en el Ejemplo 2 o 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 42.

Ejemplo 44

Preparación del ácido (+)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

En igual forma que en el Paso 2 del Ejemplo 42, el compuesto deseado se obtuvo a partir del diastereómero menos polar obtenido en el Paso 1 del Ejemplo 42.

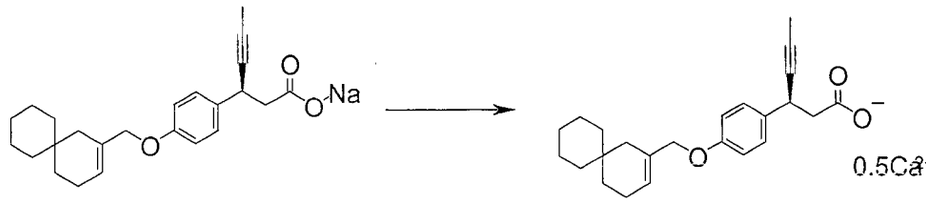
Ejemplos 45 a 89

Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 13 se

prepararon mediante el mismo método de preparación de cualquiera de los Ejemplos 1 a 44.

Ejemplo 90

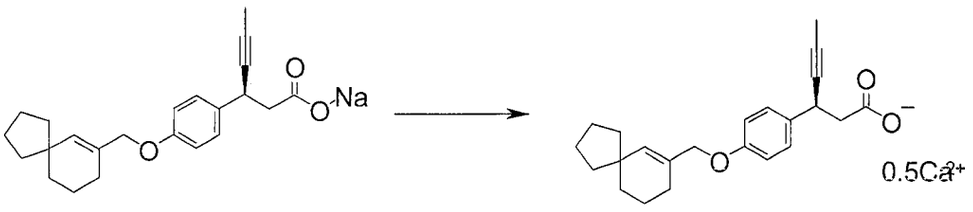
Preparación de la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2,33 g) obtenida en igual forma que en el Ejemplo 2 en agua (60 ml) se agregó una solución acuosa 0,1M de cloruro de calcio (30 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recolectó por filtración y secó para dar la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,82 g).

Ejemplo 91

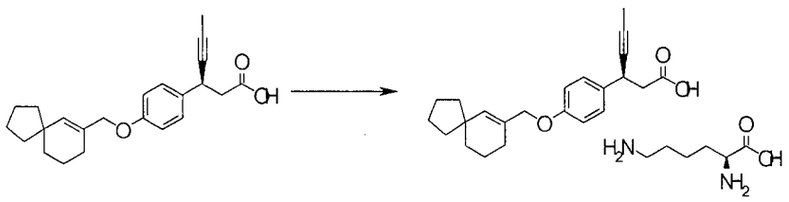
Preparación de la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico



A una solución de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (2,50 g) obtenida en igual forma que en el Ejemplo 8 en agua (35 ml) se agregaron sucesivamente una solución acuosa 0,1M de cloruro de calcio (33,4 ml) y agua (20 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El precipitado se recolectó por filtración y secó para dar la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (2,47 g).

Ejemplo 92

Preparación de la sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

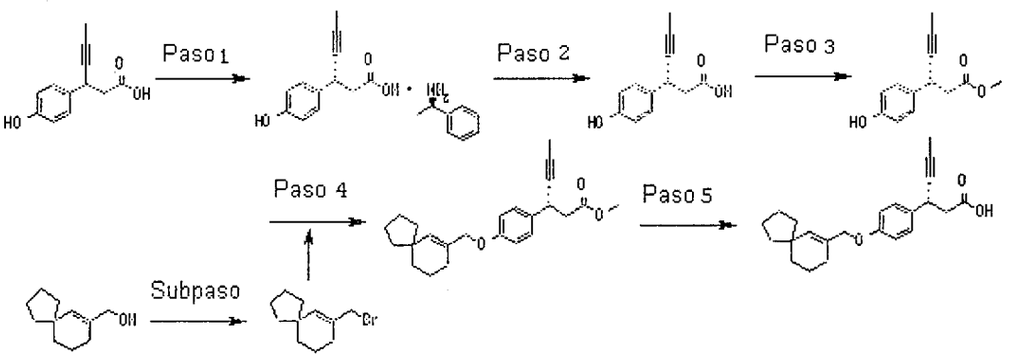


A una solución del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82,5 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 7 en 2-propanol (1,75 ml) se agregó una solución de L-lisina (32,5 mg) en agua (0,14 ml) a 60°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con 2-propanol y secó para dar la sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (87,8 mg).

Ejemplo 93

Preparación del ácido

(R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución del ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (100 mg) obtenido en igual forma a la del Subpaso 3 del Ejemplo 1 en 2-propanol (2 ml) se agregó (R)-α-metilbencilamina (58 mg) a 85°C. La mezcla se agitó en forma sucesiva a 85°C durante 0,5 horas, a 40°C durante 2 horas y a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se recolectó por filtración el cristal resultante y luego se secó para dar la sal (R)-α-metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (68 mg, 66%ee). Mientras tanto, a una solución del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (300 g, 58%ee), que se

ha obtenido por la concentración del filtrado subproducido en el mismo modo tras la recristalización en el Subpaso 4 del Ejemplo 1 y la extraction del concentrado bajo condición acídica en el mismo modo tras la cristalización en el Subpaso 4 del Ejemplo 1, en 2-propanol (6 L), (R)-α-metilbencilamina (151 g) se agregó a 75°C. Esta solución se calentó a 80°C y la sal de (R)-α-metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (30 mg) obtenida con anterioridad se agregó a la misma. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas, y se agitó en forma adicional durante 20 horas mientras que se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. Se recolectó por filtración el cristal resultante y luego se disolvió en 2-propanol (5,5 L) con agitación. La mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas, y se agitó en forma adicional hasta el día siguiente mientras que se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. El cristal resultante se recolectó por filtración y secó para dar la sal de (R)-α-metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (181 g, 98%ee). La

pureza óptica se determinó mediante análisis de HPLC quiral (columna: DaicelChiralpakAD-RH, fase móvil: solución acuosa de acetonitrilo 15 v/v% que contiene ácido trifluoroacético 0,01%).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,28(3H,d,J=6,5Hz),1,75(3H,d,J=3,0Hz),2,32-2,55(2H,m),3,88(1H,ddd,J=8,0,3,0,8,5Hz),4,04(1H,q,J=6,5Hz),6,67(2H,d,J=9,0Hz),7,12(2H,d,J=8,5Hz),7,17-7,25(1H,m),7,27-7,35(2H,m),7,35-7,42(2H,m).

Paso 2

Sal de (R)-α-metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (40 g) obtenida en el Paso 1 se suspendió en acetato de etilo(300 ml)-solución saturada acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio (30 ml). La suspensión se agitó vigorosamente hasta convertirse en una solución, seguido por la extracción de la mezcla de reacción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró para dar ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (25 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,76(3H,brs),2,55(2H,d,J=7,7Hz),3,87(1H,t,J=7,7Hz),6,68(2H,dd,J=8,6,1,4Hz),7,13(2H,dd,J=8,6,1,2Hz),9,28(1H,s),12,20(1H,s).

Paso 3

A una solución del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (25 g) obtenido en el Paso 2 en metanol (125 ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (1,25 ml), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 2,5 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, agua (100 ml) y bicarbonato de sodio (4,14 g) se agregaron a la mezcla de reacción, seguido por concentración de la mezcla. A la mezcla de reacción se agregaron agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar metil éster del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (28,5 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,84(3H,d,J=2,6Hz),2,66(1H,dd,J=15,2,7,1Hz),2,77(1H,dd,J=15,3,8,3Hz),3,67(3H,s),4,03-4,09(1H,m),4,8

0(1H,s),6,78(2H,d,J=8,6Hz),7,25(2H,d,J=8,6Hz).

Paso 4

A una solución de metil éster del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (15 g) obtenido en el Paso 3 y 7-bromometil-espiro[4.5]dec-6-eno (17,3 g) obtenido en el siguiente Subpaso en N,N-dimetilformamida (150 ml) se agregó carbonato de potasio (12,4 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por extracción con n-hexano dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:100 a 1:30) para dar metil éster del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico (23,5 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,45-1,48(6H,m),1,62-1,69(6H,m),1,82(3H,d, J=2,4Hz),2,03(2H,brdd,J=6,3,6,3Hz),2,65(1H,dd,J=15,2,7,0H

z),2,75(1H,dd,J=15,2,8,2Hz),3,66(3H,s),4,02-4,08(1H,m),4,33(2H,s),5,58(1H,s),6,84-6,88(2H,m),7,24-7,27(2H,m).

Paso 5

A una solución de metil éster del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (23,5 g) obtenido en el Paso 4 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(94 ml)-metanol(94 ml) se agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (48 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (48 ml), seguido por extracción con n-hexano dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron para dar ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26 g).

Subpaso

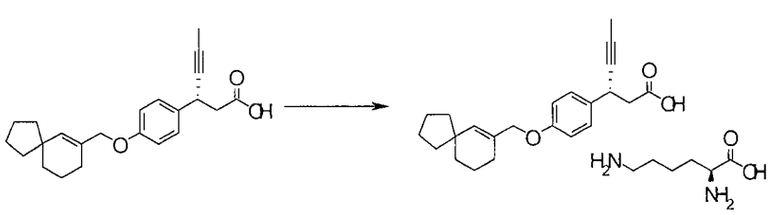
A una solución de espiro[4.5]dec-6-ene-7-metanol (21.1 g) obtenido en igual forma a la del Paso 6 del Ejemplo 7 en

tetrahidrofurano (320 ml) se agregó trietilamina (1,25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y luego a esto se agregó gota a gota cloruro de metanesulfonilo (10,8 ml), seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agregó bromuro de litio (33 g), seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por extracción con n-hexano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar 7-bromometil-espiro[4.5]dec-6-eno (29,2 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,31-1,46(6H,m),1,53-1,68(6H,m),1,98-2,06(2H,m),4,07(2H,s),5,72(1H,s).

Ejemplo 94

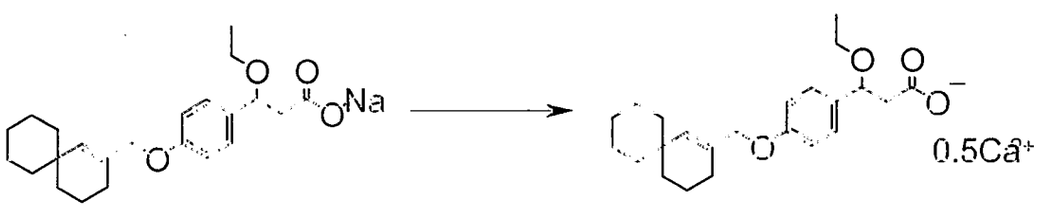
Preparación de la sal L-lisina del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (5,0 g) obtenida en el Ejemplo 93 en 2-propanol (75 ml) se agregó una solución de L-lisina (2,07 g) en agua (5,75 ml) a 70°C, seguido por agitación hasta el día siguiente mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y luego se secó para dar (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico sal L-lisina del ácido (5,64 g).

Ejemplo 95

Preparación de la sal de calcio 0,5 del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

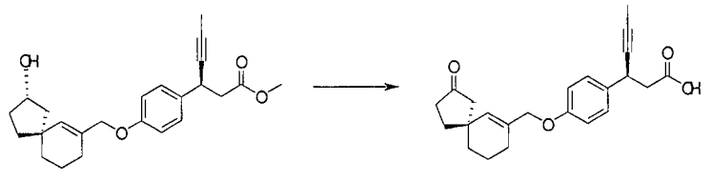


A una solución de la sal de sodio del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil

]-propionico (3,71 g) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 43 en agua (70 ml) se agregó una solución acuosa 0,1M de cloruro de calcio (47,1 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El precipitado se recolectó por filtración y luego se secó para dar la sal de calcio 0,5 del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (3,60 g).

Ejemplo 96

Preparación del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fen il]-hex-4-inoico

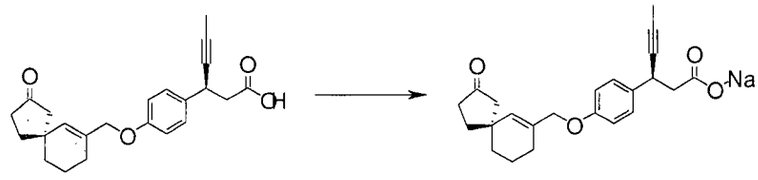


En igual forma que en el Ejemplo 102, ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fen il]-hex-4-inoico (40 mg) se obtuvo a partir de metil éster

del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (120 mg) obtenida en el Paso 3 del Ejemplo 98.

Ejemplo 97

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

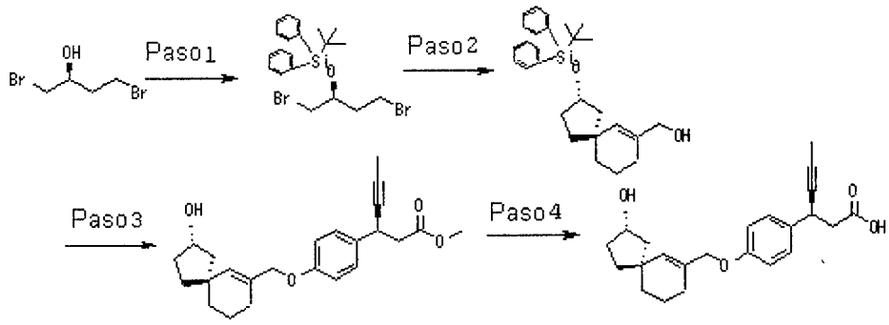


A una solución del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 96 en un solvente mixto de etanol(5 ml)-agua(1 ml) se agregó gota a gota una solución acuosa 0,1N de hidróxido de sodio (2,13 ml) a -10°C, seguido por agitación de la mezcla de reacción a -10°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con

etanol. El residuo se secó in vacuo para dar la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (87 mg).

Ejemplo 98

Preparación del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de (S)-1,4-dibromo-2-butanol (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregaron imidazol (1,91 g) y ter-butilclorodifenilsilano (7,1 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se

agregaron imidazole (0,59 g) y ter-butilclorodifenilsilano (1,77 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:50) para dar ((S)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-ter-butildifenilsilano (8,56 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,09(9H,s),2,16-2,26(2H,m),3,27(2H,d,J=5,0 Hz),3,42(2H,t,J=7,0Hz),4,01-4,06(1H,m),7,38-7,50(6H,m),7,73-7,70(4H,m).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 4 a 7 del Ejemplo 104, [(2S,5S)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (0.90 g) se obtuvo a partir de

((S)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-ter-butildifenilsilano (9,7 g) obtenido en igual forma a la del Paso 1.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,18-1,23(1H,m),1,35-1,43(1H,m),1,62-1,85(8H,m),1,93-1,98(2H,m),3,94(2H,d,J=4,4Hz),4,34(1H,tt,J=5,1,5,1Hz),5,32(1H,s),7,35-7,45(6H,m),7,65-7,68(4H,m).

Paso 3

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 104, metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (335 mg) se obtuvo a partir de [(2S,5S)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (452 mg) obtenido en el Paso 2.

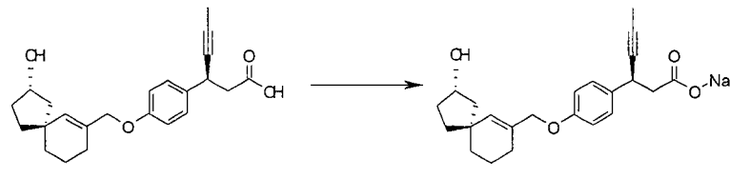
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,38-1,78(9H,m),1,83(3H,d,J=2,3Hz),1,89(1H,dd,J=13,8,5,4Hz),1,98-2,07(3H,m),2,66(1H,dd,J=15,1,7,0Hz),2,76(1H,dd,J=15,1,8,3Hz),3,67(3H,s),4,03-4,09(1H,m),4,32(2H,s),4,38-4,44(1H,m),5,56(1H,s),6,86(2H,d,J=8,6Hz),7,27(2H,d,J=8,6Hz).

Paso 4

En igual forma que en el Paso 9 del Ejemplo 1, ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (37 mg) se obtuvo a partir de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (77 mg) obtenido en el Paso 3. La configuración de la estructura se determinó mediante espectro de RMN (NOESY, HSQC).

Ejemplo 99

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

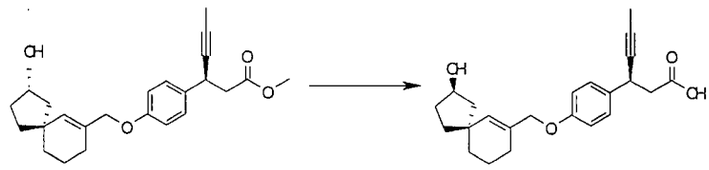


En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 98.

Ejemplo 100

Preparación del ácido

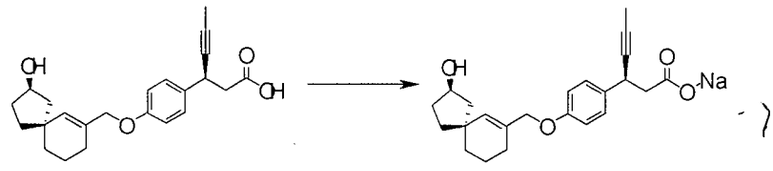
(3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 106, ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico (33 mg) se obtuvo a partir de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico (65 mg) obtenido en igual forma a la del Paso 3 del Ejemplo 98. La configuración de la estructura se determinó mediante espectro de RMN (NOESY, HSQC).

Ejemplo 101

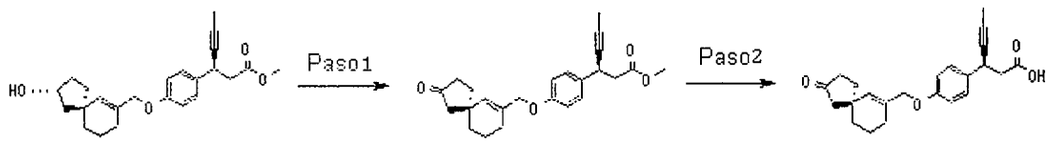
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 100.

Ejemplo 102

Preparación del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (195 mg) obtenido en el Paso 9 del Ejemplo 104 en cloroformo (2 ml) se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (periodinano Dess-Martin; 259 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas y luego a temperatura ambiente

durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de sulfito de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:6 a 1:4) para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (190 mg).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,43-1,71(4H,m),1,77(3H,d,J=2,3Hz),1,79-1,84(2H,m),1,98-2,07(3H,m),2,15-2,26(3H,m),2,68(2H,d,J=7,9Hz),3,56(3H,s),3,94-3,99(1H,m),4,36(2H,s),5,69(1H,s),6,87(2H,d,J=8,6Hz),7,25(2H,d,J=8,6Hz).

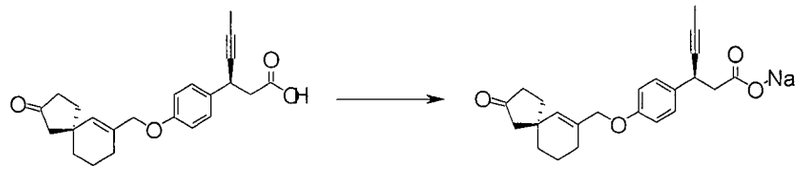
Paso 2

En igual forma que en el Paso 9 del Ejemplo 1, ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (129 mg) se obtuvo a partir de metil éster del ácido

(3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fen il]-hex-4-inoico (190 mg) obtenido en el Paso 1.

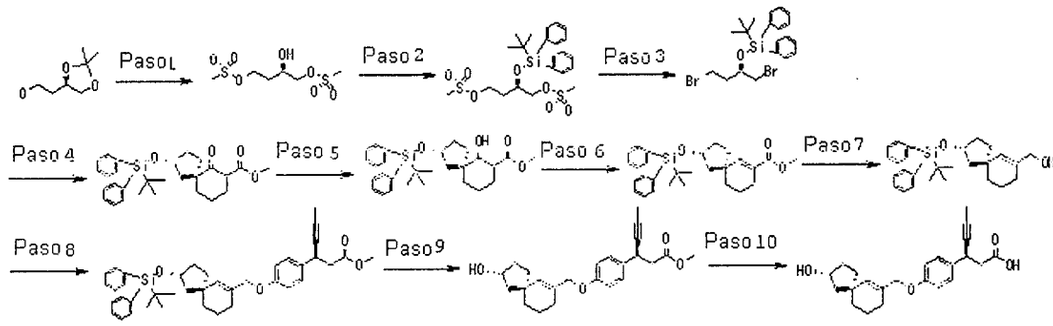
Ejemplo 103

Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fen il]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 102.

Ejemplo 104



Preparación del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto

xi)-fenil]-hex-4-inoico

Paso 1

A (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (10,27 g) se agregó una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (20 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en piridina (40 ml), y a este se agregó gota a gota cloruro de metanesulfonilo (10,87 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se extrajo sucesivamente con acetato de etilo dos veces y con acetato de etilo: tetrahidrofurano (relación de volumen) = 1:1 una vez. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y luego se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar (R)-3-hidroxi-4-metansulfoniloxi-butil ester del ácido metansulfónico (7,88 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,66-1,75(1H,m),1,83-1,91(1H,m),3,17(3H,s),3,18(3H,s),3,79-3,87(1H,m),4,03-4,08(1H,m),4,11-4,16(1H,m),4,27-4,32(2H,m),5,35(1H,brs).

Paso 2

A una solución de (R)-3-hidroxi-4-metansulfoniloxi-butil éster del ácido metansulfónico (7,5 g) obtenido en el Paso 1 en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregaron imidazol (2,9 g) y ter-butilclorodifenilsilano (10,3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:2 a 1:1) para dar (R)-3-(ter-butildifenilsilaniloxi)-4-metansulfoniloxi-butil éster del ácido metansulfónico (11,4 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,01(9H,s),1,91(2H,dt,J=6,1,6,1Hz),3,00(3H,s),3,06(3H,s),3,99-4,12(3H,m),4,15-4,29(2H,m),7,41-7,51(6H,m),7,61-7,66(4H,m).

Paso 3

A una solución de (R)-3-((ter-butildifenilsilanil)-oxi)-4-metansulfoniloxi-butil éster del ácido metansulfónico (10,9 g) obtenido en el Paso 2 en N,N-dimetilformamida (80 ml) se agregó bromuro de litio (5,7 g), seguido por agitación de la mezcla a 105°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar ((R)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-ter-butildifenilsilano (10,8 g) como un producto bruto.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,09(9H,s),2,16-2,26(2H,m),3,27(2H,d,J=4,9Hz),3,42(2H,t,J=7,0Hz),4,01-4,06(1H,m),7,38-7,49(6H,m),7,67-7,73(4H,m).

Paso 4

En igual forma a la de los Pasos 1 a 2 del Ejemplo 7, metil éster del ácido (2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-6-oxo-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,65 g) como un producto bruto se obtuvo a partir de ((R)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-ter-butildifenilsilano bruto (10,3 g) obtenido en el Paso 3.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,47-2,22(12H,m),3,67-3,71(0,5H,m),3,73(3H,s),4,44-4,49(1H,m),7,35-7,45(6H,m),7,62-7,71(4H,m),12,27(0,5H,s).

Paso 5

A una solución del metil éster del ácido (2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-6-oxo-espiro[4.5]decan-7-carboxílico bruto (1,65 g) obtenido en el Paso 4 en tolueno (1,6 ml) se agregaron ácido trifluoroacético (5 ml) y trietilsilano (0,52 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas. Luego, a la mezcla de reacción se agregó gota

a gota una solución de carbonato de potasio (4,95 g) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró para dar metil éster del ácido (2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-6-hidroxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,76 g) como un producto bruto. ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,21-2,04(13H,m),3,50-3,73(2H,m),3,69(3H,s),4,27-4,39(1H,m),7,35-7,44(6H,m),7,64-7,69(4H,m).

Paso 6

A una solución del metil éster del ácido (2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-6-hidroxi-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,76 g) obtenido en el Paso 5 en piridina (5 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (0,25 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego, a la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó y concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A esta solución se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.88 ml), seguido por agitación de la mezcla a 70°C durante 3,5 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente y de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:30 a 1:25) para dar metil éster del ácido

(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-carboxílico (0,615 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,46-1,54(1H,m),1,61-1,85(8H,m),2,19-2,23(2H,m),2,37(1H,s),3,70(3H,s),4,38(1H,tt,J=5,8,3,9Hz),6,60(1H,t,J=1,7Hz),7,35-7,46(6H,m),7,64-7,68(4H,m).

Paso 7

A una solución de metil éster del ácido

(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-carboxílico (615 mg) obtenido en el Paso 6 en tolueno (7 ml) se agregó gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio (solución de tolueno 65%; 486 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución acuosa 1M de sal de Rochelle (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla de reacción se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:6 a 1:5) para dar [(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (539 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,18-1,23(1H,m),1,35-1,43(1H,m),1,62-1,86(8H,m),1,93-1,98(2H,m),3,94(2H,d,J=4,2Hz),4,34(1H,tt,J=5,1,5,1Hz),5,32(1H,s),7,35-7,45(6H,m),7,65-7,69(4

H,m).

Paso 8

En igual forma que en el Paso 7 del Ejemplo 7, metil éster del ácido (3S)-3-{4-[(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico (738 mg) se obtuvo a partir delo [(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (529 mg) obtenido en el Paso 7.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,06(9H,s),1,37-1,44(1H,m),1,64-1,81(9H,m),1,83(3H,d,J=2,6Hz),2,00-2,05(2H,m),2,65(1H,dd,J=15,2,6,8Hz),2,75(1H,dd,J=15,2,8,3Hz),3,67(3H,s),4,02-4,08(1H,m),4,28(2H,s),4,32-4,37(1H,m),5,44(1H,s),6,83(2H,d,J=8,8Hz),7,25(2H,d,J=8,8Hz),7,35-7,45(6H,m),7,65-7,69(4H,m).

Paso 9

A una solución de metil éster del ácido (3S)-3-{4-[(2R,5R)-2-(ter-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi]-fenil}-hex-4-inoico (738 mg) obtenido en el Paso 8 en tetrahidrofurano (3,7 ml) se agregó

fluoruro de tetra-n-butilamonio (solución de tetrahidrofurano 1M; 2,97 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:3) para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (395 mg).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,34-1,42(2H,m),1,47-1,63(6H,m),1,65-1,71(1H,m),1,77(3H,d,J=2,6Hz),1,80-1,89(1H,m),1,92-1,97(2H,m),2,68(2H,d,J=7,9Hz),3,56(3H,s),3,92-4,00(1H,m),4,12-4,20(1H,m),4,31(2H,s),4,49(1H,d,J=3,7Hz),5,57(1H,s),6,86(2H,d,J=8,6Hz),7,24(2H,d,J=8,6Hz).

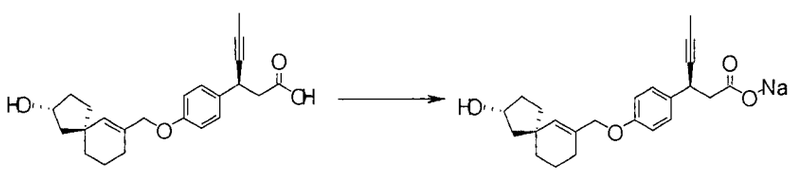
Paso 10

En igual forma que en el Paso 9 del Ejemplo 1, ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto

xi)-fenil]-hex-4-inoico (71 mg) se obtuvo a partir de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico (75 mg) obtenido en el Paso 9. La configuración de la estructura se determinó mediante espectro de RMN (NOESY, HSQC).

Ejemplo 105

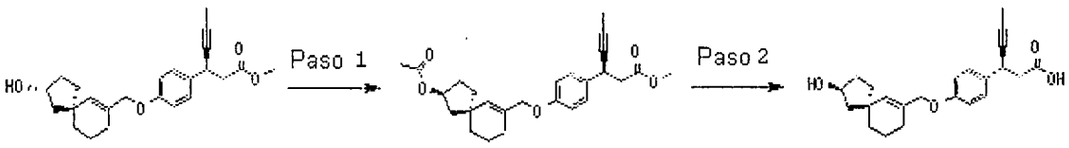
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 104.

Ejemplo 106

Preparación del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-il metoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

A una solución de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (133 mg) obtenido en igual forma a la del Paso 9 del Ejemplo 104 en tetrahidrofurano (1,5 ml) se agregaron sucesivamente trifenilfosfina (119 mg), ácido acético (0,03 ml) y dimetil azodicarboxilato (0,168 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:5) para dar metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-acetoxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (107 mg).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6)δ:1,41-1,70(8H,m),1,77(3H,d,J=2,6Hz),1,84-

1,91(1H,m),1,94-1,98(5H,m),1,99-2,07(1H,m),2,68(2H,d,J=7,9Hz),3,56(3H,s),3,93-4,00(1H,m),4,34(2H,s),5,04-5,10(1H,m),5,66(1H,s),6,87(2H,d,J=8,6Hz),7,24(2H,d,J=8,6Hz).

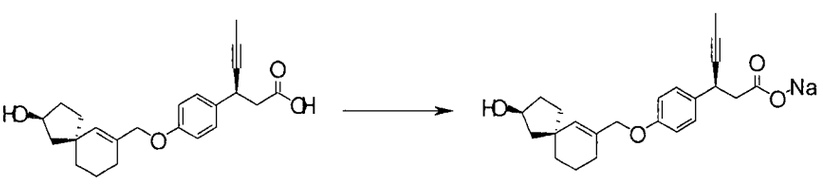
Paso 2

A una solución de metil éster del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-acetoxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (107 mg) obtenido en el Paso 1 en un solvente mixto de metanol(0,65 ml)-tetrahidrofurano(0,65 ml) se agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (0,28 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (0,28 ml), seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre capa delgada sobre gel de sílice (ácido acético: metanol: cloroformo (relación de volumen) = 0.1:1:20) para dar el ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto

xi)-fenil]-hex-4-inoico (79 mg). La configuración de la estructura se determinó mediante espectro de RMN (NOESY, HSQC).

Ejemplo 107

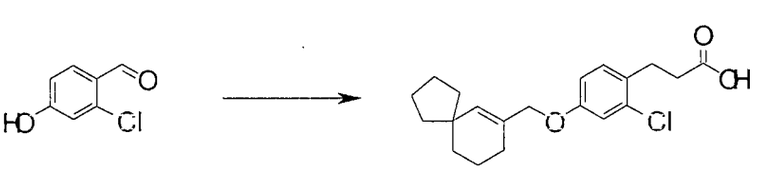
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 106.

Ejemplo 108

Preparación del ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico

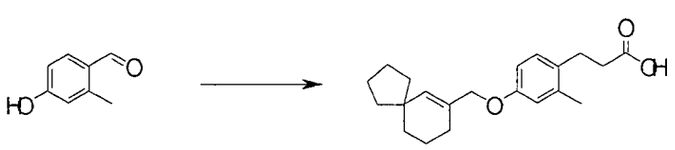


En igual forma a la de los Pasos 2 y 4 a 6 del Ejemplo

110, ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (75 mg) se obtuvo a partir de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (250 mg).

Ejemplo 109

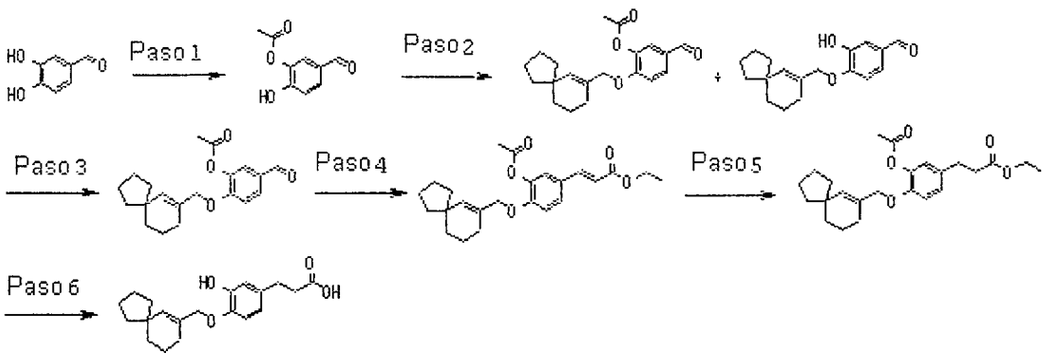
Preparación del ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico



En igual forma a la de los Pasos 2 y 4 a 6 del Ejemplo 110, ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (107 mg) se obtuvo a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (507 mg).

Ejemplo 110

Preparación del ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (36 ml) se agregó hidruro de sodio 60% (1,45 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, tras la adición de anhídrido acético (3,6 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:2 a 1:1) para dar 5-formil-2-hidroxifenil éster

del ácido acético (4,9 g).

^{1}H-RMN(acetona-d_6)δ:2,29(3H,s),7,13(1H,d,J=8,4Hz),7,61(1H,d,J=2,1Hz),7,70(1H,dd,J=8,4,2,1Hz),9,35(1H,brs),9,85(1H,s).

Paso 2

A una solución del 5-formil-2-hidroxifenil éster del ácido acético (2,1 g) obtenido en el Paso 1 en tetrahidrofurano (20 ml) se agregaron sucesivamente trifenilfosfina (4,3 g), espiro[4.5]dec-6-en-7-metanol (3,55 g) obtenido en igual forma a la del Paso 6 del Ejemplo 7 y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (2,8 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la adición de dietiléter a la mezcla de reacción, se filtraron los insolubles y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:9 a 1:6) para dar una mezcla (1,8 g) de 5-formil-2-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil éster

del ácido acético y 3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-benzaldehído. ^{1}H-RMN(3-hidroxi-4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-benzaldehído,$CDCl_3$)δ:1,45-1,50(6H,m),1,63-1,70(6H,m),2,04(2H,t,J=5,7Hz),4,54(2H,s),5,64(1H,s),5,79(1H,s),6,98(1H,d,J=8,4Hz),7,41(1H,dd,J=8,4,2,0Hz),7,45(1H,d,J=2,0Hz),9,85(1H,s).

Paso 3

A una solución de una mezcla (1,7 g) de 5-formil-2-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil éster del ácido acético y 3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-benzaldehído obtenido en el Paso 2 en cloroformo (9 ml) se agregaron trietilamina (1,7 ml) y cloruro de acetilo (0,4 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después de la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:9) para dar 5-formil-2-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil éster del ácido acético (1,59 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,46-1,49(6H,m),1,63-1,71(6H,m),1,99(2H,t, J=5,7Hz),2,33(3H,s),4,48(2H,s),5,61(1H,s),7,08(1H,d,J=8,6 Hz),7,59(1H,d,J=2,1Hz),7,73(1H,dd,J=8,5,2,1Hz),9,87(1H,s)

.

Paso 4

A una solución de hidruro de sodio 60% (0,118 g) en tetrahidrofurano (11,5 ml) se agregó fosfonoacetato de trietilo (0,64 ml) bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, seguido por agitación bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó una solución de 5-formil-2-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil ester del ácido acético (0,75 g) obtenido en el Paso 3 en tetrahidrofurano (3,8 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la

adición de agua helada, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:9) para dar etil éster del ácido (E)-3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-acrílico (0,9 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,28-1,38(3H,m),1,43-1,53(6H,m),1,60-1,69(6H,m),1,99(2H,t,J=6,0Hz),2,32(3H,s),4,26(2H,q,J=7,2Hz),4,42(2H,s),5,58(1H,s),6,29(1H,d,J=16,0Hz),6,96(1H,d,J=8,6Hz),7,24(1H,d,J=2,1Hz),7,34(1H,dd,J=8,6,2,1Hz),7,60(1H,d,J=16.0Hz).

Paso 5

A una solución de etil éster del ácido (E)-3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-acrílico (0,43 g) obtenido en el Paso 4 en acetato de etilo (8 ml) se agregaron paladio-carbono 10% (86 mg) y una solución 0,1M de acetato de etilo de difenil sulfuro (1,08 ml), seguido

por agitación bajo presión aumentada (0,4 MPa)en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:9) para dar etil éster del ácido 3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (0.332 g).

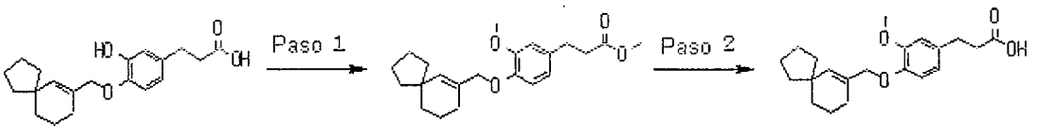
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24(3H,t,J=7,2Hz),1,44-1,51(6H,m),1,62-1,68(6H,m),1,99(2H,t,J=5,8Hz),2,30(3H,s),2,59(2H,t,J=7,8Hz),2,89(2H,t,J=7,8Hz),4,13(2H,q,J=7,1Hz),4,35(2H,s),5,56(1H,s),6,89(2H,t,J=4,1Hz),7,00(1H,dd,J=8,4,2,1Hz).

Paso 6

En igual forma que en el Paso 9 del Ejemplo 1, ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (51 mg) se obtuvo a partir de etil éster del ácido 3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (100 mg) obtenida en el Paso 5.

Ejemplo 111

Preparación del ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución del ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (188 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 110 en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agregaron metil yoduro (0,082 ml) y carbonato de potasio (0,30 mg), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de

etilo: hexano (relación de volumen) = 1:40 a 1:10) para dar metil éster del ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (176 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,43-1,47(6H,m),1,61-1,68(6H,m),2,04-2,09(2H,m),2,60-2,64(2H,m),2,90(2H,t,J=7,9Hz),3,68(3H,s),3,85(3H,s),4,42(2H,s),5,56(1H,s),6,69(1H,dd,J=8,1,2,1Hz),6,72(1H,d,J=2,1Hz),6,82(1H,d,J=8,1Hz).

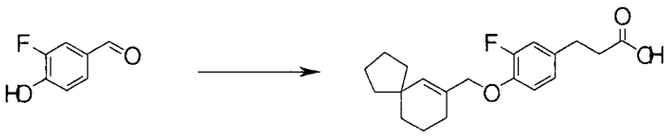
Paso 2

Metil éster del ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (176 mg) obtenido en el Paso 1 se sometió a la reacción en la misma condición del Paso 9 del Ejemplo 1 para dar ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (159 mg).

Ejemplo 112

Preparación del ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-pro

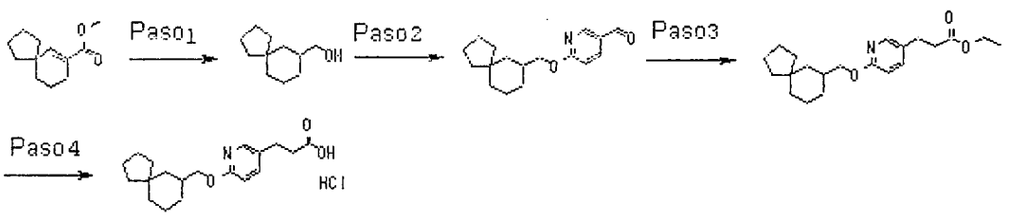
pionico



En igual forma a la de los Pasos 2 y 4 a 6 del Ejemplo 110, ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico (80 mg) se obtuvo a partir de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (500 mg).

Ejemplo 113

Preparación de clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propionico



Paso 1

A una solución de metil éster del ácido espiro[4.5]dec-6-en-7-carboxílico (4,5 g) obtenido en igual forma a la del Paso 5 del Ejemplo 7 en tetrahidrofurano

(45 ml) se agregó paladio-carbono 5% (0,5 g), seguido por agitación bajo presión aumentada (0,4 MPa) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (50 ml). A este filtrado se agregó gota a gota una solución 1M de tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (70 ml) bajo atmósfera de argón a -70°C, seguido por la suba de la temperatura a -20°C durante 1,5 horas con agitación de la mezcla de reacción. Una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico se agregó a la mezcla de reacción y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:9) para dar espiro[4.5]dec-7-il-metanol (3,6 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,84(1H,qd,J=12,6,4,2Hz),0,92(1H,t,J=12,6Hz),1,15(1H,td,J=12,6,4,2Hz),1,27(1H,t,J=4,2Hz),1,31-1,67(

13H,m),1,71-1,78(1H,m),3,42(2H,t,J=6,0Hz).

Paso 2

A una mezcla de acetato de paladio(II) (135 mg), 2-(di-ter-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (478 mg) y carbonato de cesio (3,9 g) se agregó tolueno (15 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se agregaron espiro[4.5]dec-7-il-metanol (1,0 g) obtenido en el Paso 1 y 6-bromopiridin-3-carboxaldehído (1,1 g), seguido por agitación de la mezcla a 90°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:49 a 1:9) para dar 6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-carboxaldehído (0,313 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,95-1,23(4H,m),1,32-1,52(4H,m),1,55-1,68(9H,m),1,82-1,97(2H,m),4,19(2H,d,J=6,4Hz),6,83(1H,d,J=8,6Hz),8,05(1H,dd,J=8,6,2,4Hz),8,60(1H,dd,J=2,3,0,6Hz),9,94(1

H,d,J=0,6Hz).

Paso 3

6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-carboxaldehído (0,313 g) obtenido en el Paso 2 se sometió a la reacción en la misma condición de los Pasos 4 y 5 del Ejemplo 110 para dar etil éster del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propionico (36 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,90-1,08(4H,m),1,15-1,31(3H,m),1,38-1,50(7H,m),1,56-1,67(9H,m),1,83-1,93(2H,m),2,58(2H,t,J=7,7Hz),2,87(2H,t,J=7,7Hz),4,03(2H,d,J=6,3Hz),4,13(2H,q,J=7,2Hz),6,67(1H,d,J=8,6Hz),7,42(1H,dd,J=8,6,2,5Hz),7,98(1H,d,J=2,4Hz).

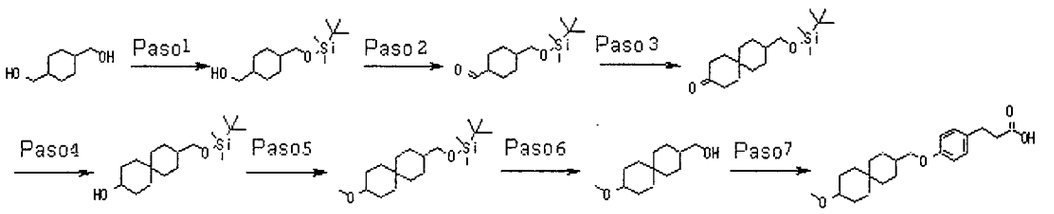
Paso 4

A una solución de etil éster del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propionico (36 mg) obtenida en el Paso 3 en un solvente mixto de tetrahidrofurano(0,36 ml)-etanol(0,36 ml) se agregó una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,21 ml), seguido

por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego, se agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se disolvió en una solución de 1,4-dioxano de cloruro de hidrógeno (4M, 0,5 ml), y a esto se agregó hexano (0,5 ml) con agitación. El sólido resultante se recolectó por filtración y luego se secó para dar clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propionico (33 mg).

Ejemplo 114

Preparación del ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución de ciclohexan-1,4-dimetanol (10,0 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregaron sucesivamente ter-butildimetilclorosilano (8,9 g) e imidazol (9,5 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregaron hielo y una solución saturada acuosa de bromuro de litio, seguido por extracción con dietiléter. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bromuro de litio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:9 a 2:3) para dar [4-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexil]-metanol (8,7 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,04(6H,s),0,85-1,05(3H,m),0,89(9H,s),1,21-1,31(2H,m),1,33-1,56(3,4H,m),1,61-1,72(0,6H,m),1,82(2H,d,J=10,4Hz),3,41(1,4H,d,J=6,7Hz),3,47(2H,q,J=6,3Hz),3,55(0,6H,dd,J=6,7,5,8Hz).

Paso 2

A una solución de [4-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexil]-metanol (8,5 g) obtenido en el Paso 1 en cloroformo (85 ml) se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (periodinano Dess-Martin; 15,3g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 horas. Después de la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:9) para dar 4-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexancarbaldehído (6,9 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,06(6H,s),0,85-0,93(9H,m),0,93-1,09(2H,m),1,23-1,33(1H,m),1,40-1,69(3H,m),1,88-1,92(2H,m),2,00-2,04(1H,m),2,09-2,22(1H,m),3,38-3,44(2H,m),9,63(0,5H,d,J

=1,6Hz),9,71(0,5H,s).

Paso 3

En igual forma a la de los Pasos 1 a 2 del Ejemplo 1, 9-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ona (1,5 g) se obtuvo a partir del 4-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexancarbaldehído (1,16 g) obtenido en el Paso 2.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,04(6H,s),0,90(9H,s),1,12(2H,qd,J=12,8,3,4Hz),1,25(2H,td,J=12,8,3,4Hz),1,43-1,54(1H,m),1,61-1,67(4H,m),1,73-1,79(4H,m),2,28(2H,t,J=7,0Hz),2,35(2H,t,J=7,0Hz),3,45(2H,d,J=6,3Hz).

Paso 4

A una solución de 9-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ona (1,5 g) obtenida en el Paso 3 en metanol (24 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,17 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 0,5 horas. Después de la adición de una solución saturada acuosa de ácido cítrico, la

mezcla de reacción se concentró in vacuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:4) para dar 9-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ol (0,47 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,01(6H,s),0,84(9H,s),0,87-1,21(7H,m),1,29-1,55(5H,m),1,65-1,73(3H,m),1,80-1,90(2H,m),3,38(2H,d,J=6,2Hz),3,57-3,61(1H,m).

Paso 5

A una solución de 9-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ol (309 mg) obtenido en el Paso 4 en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó hidruro de sodio 60% (60 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó iodometano (0,19 ml), seguido por

agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron hidruro de sodio 60% (120 mg) e iodometano (0,38 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con dietiléter tres veces. La capa orgánica se secó y concentró para dar ter-butil-(9-metoxispiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-dimetilsilano (393 mg) como un producto bruto.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,04(6H,s),0,90(9H,s),0,95-1,20(8H,m),1,27-1,58(4H,m),1,72-1,87(5H,m),3,12-3,18(1H,m),3,34(3H,s),3,42(2H,d,J=6,5Hz).

Paso 6

A una solución del ter-butil-(9-metoxispiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-dimetilsilano bruto (393 mg) obtenido en el Paso 5 en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó una solución 1M de tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla de reacción a

temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:4) para dar (9-metoxispiro[5.5]undec-3-il)metanol (217 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,94-1,51(4H,m),1,56(4H,m),1,70-1,89(7H,m),3,12-3,18(1H,m),3,33(3H,s),3,47(2H,d,J=6,0Hz).

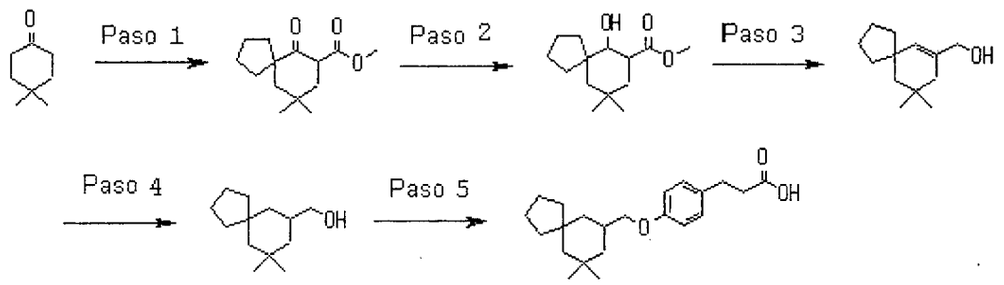
Paso 7

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 21, ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propionico (109 mg) se obtuvo a partir del (9-metoxispiro[5.5]undec-3-il)metanol (208 mg) obtenido en el Paso 6.

Ejemplo 115

Preparación del ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propi

onico



Paso 1

En igual forma a la de los Pasos 1 a 2 del Ejemplo 7, metil éster del ácido9,9-dimetil-6-oxo-espiro[4.5]decane-7-carboxílico (461 mg) se obtuvo a partir de 4,4-dimetilciclohexanona (800 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,96(4,2H,s),1,02(0,9H,s),1,21(0,9H,s),1,4 9-1,89(8H,m),2,01-2,07(4H,m),3,74(3H,s),3,78(0,3H,dd,J=13 ,9,5,3Hz),12,46(0,7H,s).

Paso 2

A una solución de metil éster del ácido 9,9-dimetil-6-oxo-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (450 mg) obtenido en el Paso 1 en metanol (4,5 ml) se agregó dihidrato de cloruro de calcio (417 mg), seguido por agitación

bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Luego, se agregó a la mezcla de reacción borohidruro de sodio (90 mg) en tres porciones, seguido por agitación de la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agregaron sucesivamente una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, tolueno y salmuera saturada, y la mezcla se agitó durante 5 minutos, seguido por la separación de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 1:6) para dar metil éster del ácido 6-hidroxi-9,9-dimetil-espiro[4.5]decane-7-carboxílico (341 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,91-1,02(6H,m),1,18-1,72(8H,m),1,73-2,01(4H,m),2,44(0,6H,d,J=4,4Hz),2,63(0,6H,ddd,J=13,6,10,1,3,0Hz),2,76(0,4H,dq,J=13,5,1,8Hz),2,89(0,4H,d,J=2,6Hz),3,62(0,6H,dd,J=10,6,4,1Hz),3,69(0,4H,s),3,72(3H,s).

Paso 3

En igual forma que en el Paso 6 del Ejemplo 104, (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-6-en-7-il)-metanol (243 mg) se obtuvo a partir del metil éster del ácido 6-hidroxi-9,9-dimetil-espiro[4.5]decane-7-carboxílico (330 mg) obtenido en el Paso 2.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,96(6H,s),1,49-1,54(4H,m),1,56(2H,s),1,62-1,70(4H,m),1,78(2H,s),3,99(2H,d,J=4,9Hz),5,50(1H,s).

Paso 4

En igual forma que en el Paso 5 del Ejemplo 22, (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-il)-metanol (169 mg) se obtuvo a partir del (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-6-en-7-il)-metanol (199 mg) obtenido en el Paso 3.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,90(3H,s),0,96(3H,s),1,23-1,57(10H,m),1,57-1,69(4H,m),1,69-1,81(1H,m),3,45(2H,d,J=4,4Hz).

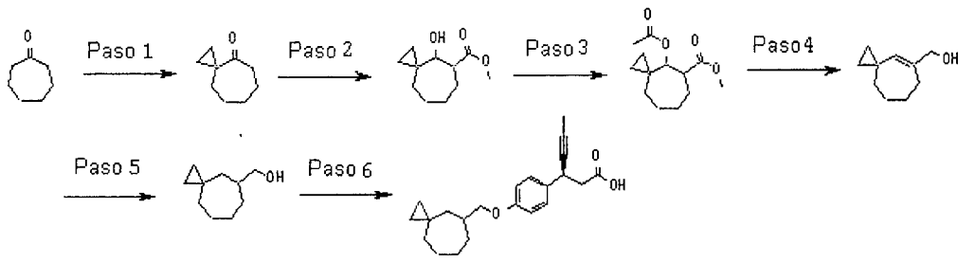
Paso 5

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 21, ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propi

onico (129 mg) se obtuvo a partir del (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-il)-metanol (100 mg) obtenido en el Paso 4.

Ejemplo 116

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[2.6]non-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-in oico



Paso 1

A una suspensión de ter-butóxido de potasio (3,48 g) en ter-butanol (32 ml) se agregó cicloheptanona (1,9 ml) durante agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Luego, se agregó a la mezcla de reacción yoduro de (2-cloroetil)-dimetilsulfonio (3,7 g) en ocho porciones durante 1.6 horas, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16,5 horas. A la mezcla de

reacción se agregó agua, seguido por extracción con dietiléter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (dietiléter: hexano (relación de volumen) = 1:15) para dar espiro[2.6]nonan-4-ona (1,40 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,67(2H,ddd,J=3,4,3,4,3,4Hz),1,24(2H,ddd,J=3,4,3,4,3,4Hz),1,66-1,73(6H,m),1,73-1,78(2H,m),2,63-2,66(2H,m).

Paso 2

En igual forma que en el Paso 2 del Ejemplo 7 y Paso 2 del Ejemplo 115, metil éster del ácido 4-hidroxi-espiro[2.6]nonan-5-carboxílico (1,47 g) se obtuvo a partir de espiro[2.6]nonan-4-ona (1,40 g) obtenida en el Paso 1.

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,31-0,44(3H,m),0,57-0,63(1H,m),0,74-0,80(1H,m),1,55-1,71(3H,m),1,77-1,84(2H,m),2,08-2,25(2H,m),2,66(1H,dt,J=11,1,2,2Hz),2,71(1H,d,J=2,2Hz),3,22(1H,s),3,69(3H,s).

Paso 3

A una solución de metil éster del ácido 4-hidroxi-espiro[2.6]nonan-5-carboxílico (0,899 g) obtenido en el Paso 2 en cloroformo (18 ml) se agregaron sucesivamente trietilamina (6,33 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g) y anhídrido acético (2,15 ml) bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción con hielo y agregar una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio a la misma, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (dietiléter: hexano (relación de volumen) = 1:9) para dar metil éster del ácido 4-acetoxi-espiro[2.6]nonane-5-carboxílico (1,06 g). ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,35-0,40(1H,m),0,43-0,48(1H,m),0,50-0,55(1H,m),0,72-0,77(1H,m),0,82-0,89(1H,m),1,55-1,74(3H,m),1,7

7-1,85(1H,m),1,87-1,95(1H,m),1,97-2,15(2H,m),2,07(3H,s),2,78(1H,dq,J=11,2,1,8Hz),3,63(3H,s),4,64(1H,t,J=0,9Hz).

Paso 4

A una solución de metil éster del ácido 4-acetoxi-espiro[2.6]nonan-5-carboxílico (1,06 g) obtenido en el Paso 3 en tolueno (11 ml) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3,3 ml), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 120°C durante 5,5 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción con hielo, agua (25 ml) y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (25 ml) se agregaron a la misma, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (dietiléter: hexano (relación de volumen) = 1:20) para dar espiro[2.6]non-4-en-5-il-metanol (0.32 g).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,49-0,57(4H,m),1,27(1H,brs),1,46(2H,t,J=5,7Hz),1,65-1,75(4H,m),2,22(2H,dd,J=6,8,4,1Hz),3,95(2H,s),

5,24(1H,s).

Paso 5

A una solución de espiro[2.6]non-4-en-5-il-metanol (170 mg) obtenido en el Paso 4 en etanol (3,4 ml) se agregó óxido de platino (35 mg), seguido por agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo presión normal en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se recolectó por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:7) para dar espiro[2.6]non-5-il-metanol (164 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,23-0,36(3,6H,m),0,86-0,93(0,4H,m),1,12-1,37(4H,m),1,44-1,83(7H,m),3,35-3,44(2H,m).

Paso 6

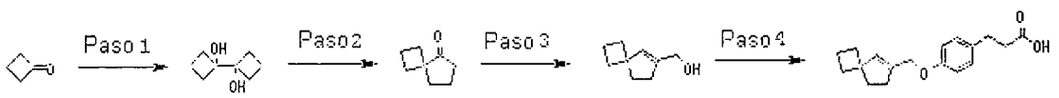
En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 1, ácido

(3S)-3-[4-(espiro[2.6]non-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (157 mg) se obtuvo a partir de espiro[2.6]non-5-il-metanol

(100 mg) obtenido en el Paso 5.

Ejemplo 117

Preparación del ácido 3-[4-(espiro[3.4]oct-5-en-6-ilmetoxi)-fenil]-propionico



Paso 1

A una solución de cloruro de litio (2,12 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó yoduro de samario(II) (5,0 g) bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de ciclobutanona (825 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con dietiléter tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (relación de volumen) = 1:19 a 3:2) para dar biciclobutil-1,1'-diol (399 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,58-1,71(2H,m),1,93-2,07(6H,m),2,15(2H,s),2,27-2,37(4H,m).

Paso 2

A biciclobutil-1,1'-diol (1,95 g) obtenido en igual forma a la del Paso 1 se agregó una solución acuosa 10% de ácido sulfúrico (20 ml), seguido por agitación de la mezcla a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→dietiléter: hexano (relación de volumen) = 1:6) para dar espiro[3.4]octan-5-ona (583 mg).

^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,77-1,86(4H,m),1,90-2,03(4H,m),2,17(2H,t, J=7,6Hz),2,23-2,30(2H,m).

Paso 3

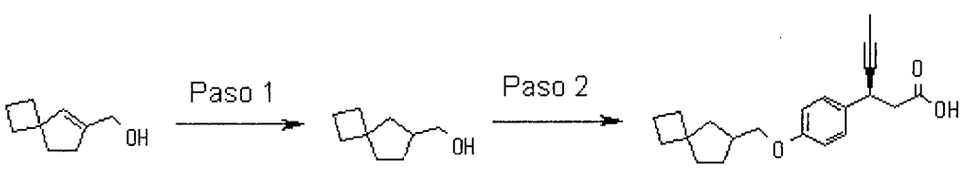
En igual forma a la de los Pasos 2 a 4 del Ejemplo 116, espiro[3.4]oct-5-en-6-il-metanol (116 mg) se obtuvo a partir de espiro[3.4]octan-5-ona (545 mg) obtenida en el Paso 2. ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,77-1,90(2H,m),1,92-2,10(6H,m),2,30(2H,t, J=7,0Hz),4,17(2H,s),5,73(1H,s).

Paso 4

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 21, ácido 3-[4-(espiro[3.4]oct-5-en-6-ilmetoxi)-fenil]-propionico (108 mg) se obtuvo a partir de espiro[3.4]oct-5-en-6-il-metanol (58 mg) obtenido en el Paso 3.

Ejemplo 118

Preparación del ácido (3S)-3-[4-(espiro[3.4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Paso 1

En igual forma que en el Paso 5 del Ejemplo 116, espiro[3.4]oct-6-il-metanol (53 mg) se obtuvo a partir de espiro[3.4]oct-5-en-6-il-metanol (50 mg) obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 117.

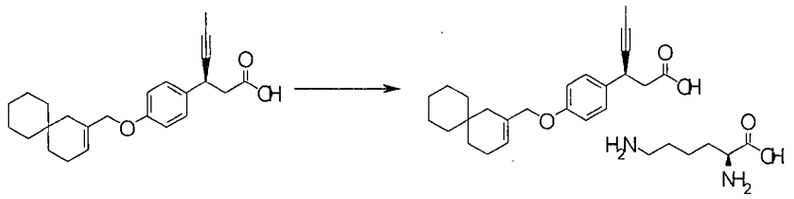
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,32(3H,m),1,63(2H,t,J=7,2Hz),1,70-1,79(1H,m),1,79-1,91(7H,m),2,08-2,20(1H,m),3,49(2H,d,J=7.2Hz).

Paso 2

En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 1, ácido (3S)-3-[4-(espiro[3.4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (88 mg) se obtuvo a partir de espiro[3.4]oct-6-il-metanol (50 mg) obtenida en el Paso 1.

Ejemplo 119

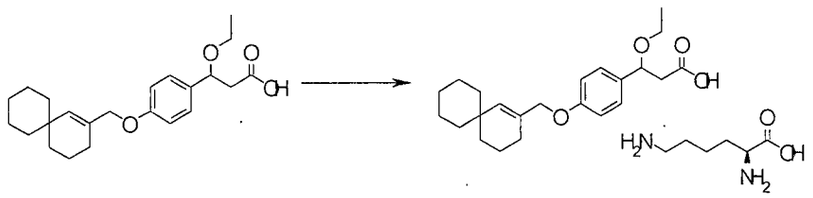
Preparación de la sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (50 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 1 en un solvente mixto de N,N-dimetilformamida(0,75 ml)-agua (0,059 ml) se agregó una solución acuosa 50% de L-lisina (0,032 ml) a 50°C, seguido por agitación hasta el día siguiente mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y luego se secó para dar la sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (45 mg).

Ejemplo 120

Preparación de la sal L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico



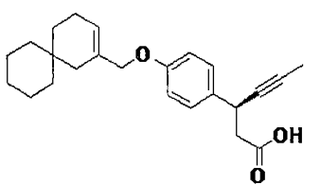
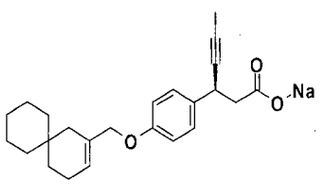
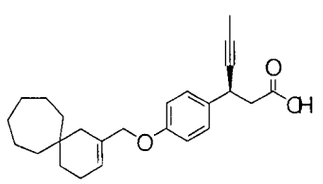
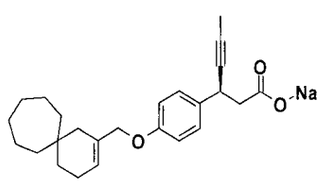
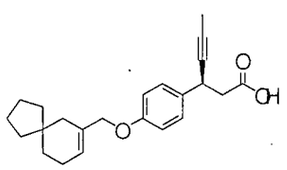
A una solución del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (50 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 42 en un solvente mixto de N,N-dimetilformamida (0,75 ml)-agua(0,044 ml) se agregó una solución acuosa 50% de L-lisina (0,032 ml) a 50°C, seguido por agitación hasta el día siguiente mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y luego se secó para dar la sal L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (52 mg).

Se muestran en las Tablas 1 a 17 las fórmulas estructurales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 120. En las Tablas 1 a 17, la quiralidad del átomo de carbono en un grupo metina sustituido con un grupo fenilo o un grupo piridilo se representa como "la quiralidad en el carbono

bencílico".

Respecto a los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 120, los nombres de los compuestos y los datos de RMN se muestran en las Tablas 18 a 26 y en las Tablas 27 a 38, respectivamente.

Tabla 1

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
1		S-isómero	-	-
2		S-isómero	-	-
3		S-isómero	-	-
4		S-isómero	-	-
5		S-isómero	-	-

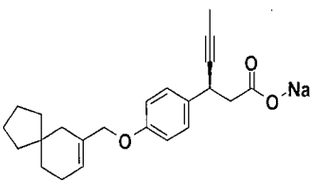
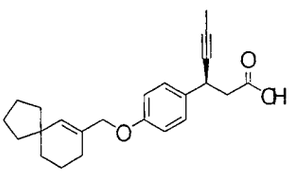
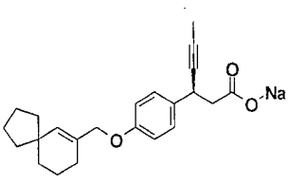
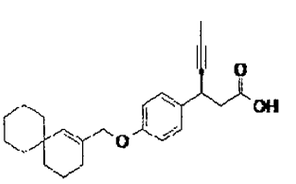
6		S-isómero	-	-
7		S-isómero	-	-

Tabla 2

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
8		S-isómero	-	-
9		S-isómero	-	-

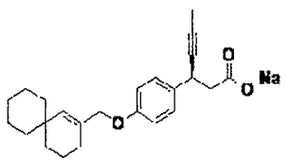
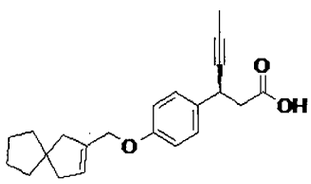
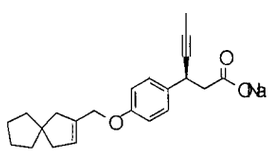
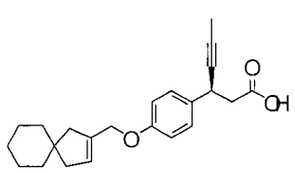
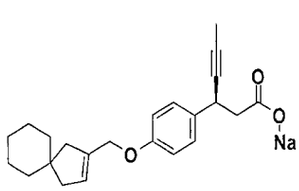
10		S-isómero	-	-
11		S-isómero	-	-
12		S-isómero	-	-
13		S-isómero	-	-
14		S-isómero	-	-

Tabla 3

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral

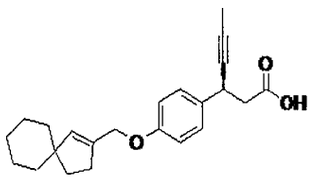
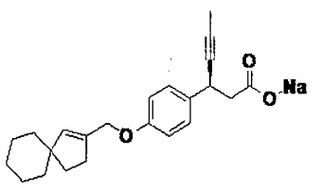
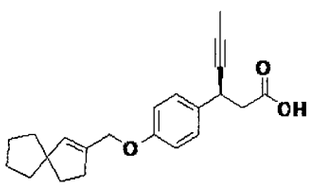
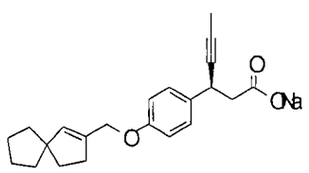
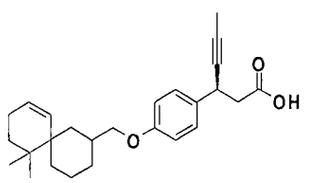
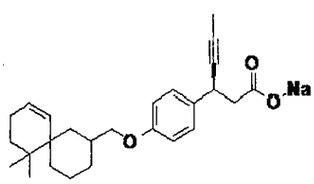
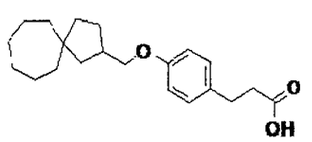
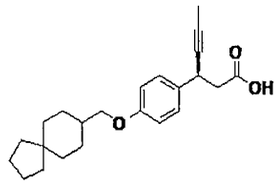
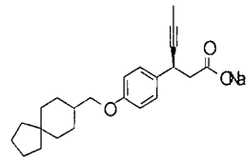
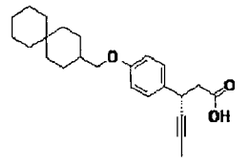
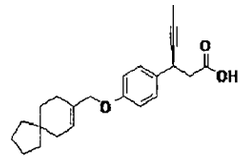
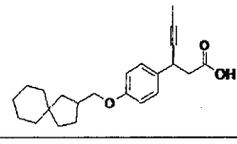
15		S-isómero	-	-
16		S-isómero	-	-
17		S-isómero	-	-
18		S-isómero	-	-
19		S-isómero	racemato	espiro-C6: racemato
20		S-isómero	racemato	espiro-C6: racemato
21		-	racemato	-

Tabla 4

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
22		S-isómero	-	-
23		S-isómero	-	-
24		S-isómero	-	-
25		S-isómero	-	-
26		S-isómero	racemato	-

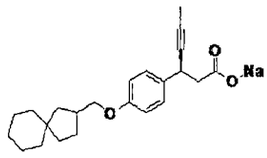
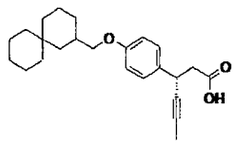
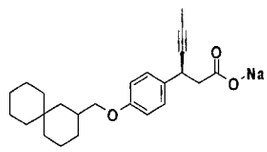
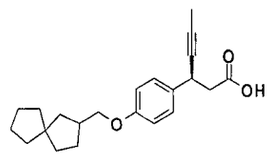
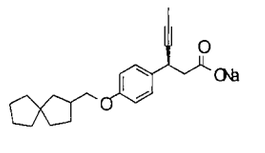
27		S-isómero	racemato	-
28		S-isómero	racemato	-

Tabla 5

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
29		S-isómero	racemato	-
30		S-isómero	racemato	-
31		S-isómero	racemato	-

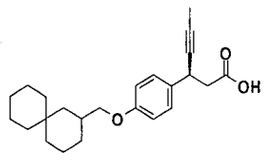
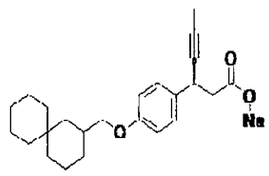
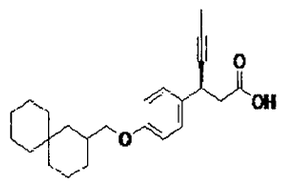
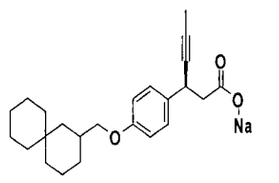
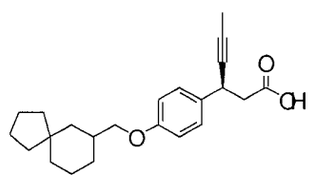
32		S-isómero	quiral:A	-
33		S-isómero	quiral:A	-
34		S-isómero	quiral:B	-
35		S-isómero	quiral:B	-

Tabla 6

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
36		S-isómero	quiral:A	-

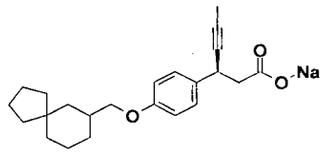
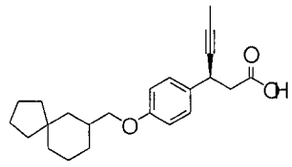
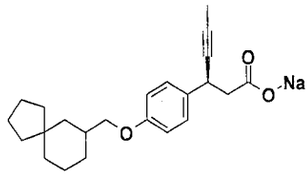
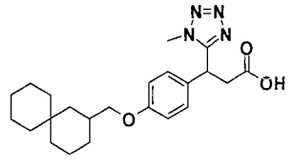
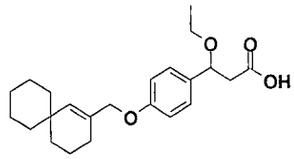
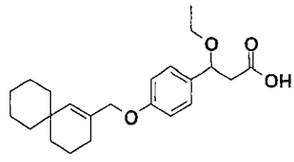
37		S-isómero	quiral:A	
38		S-isómero	quiral:B	-
39		S-isómero	quiral:B	-
40		racemato	racemato	-
41		racemato	-	-
42		(-)-isómero	-	-

Tabla 7

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono	Quiralidad del carbono en la unión	Otro carbono quiral

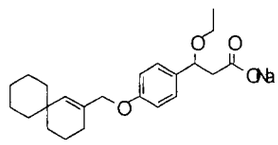
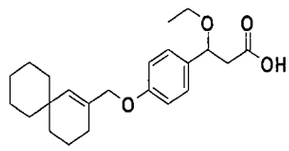
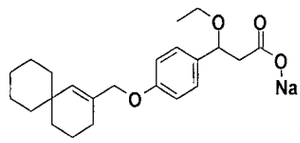
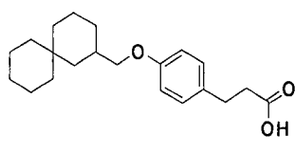
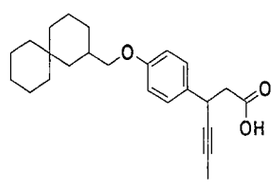
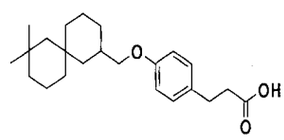
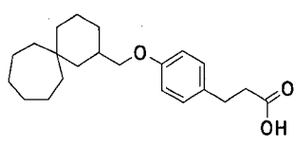
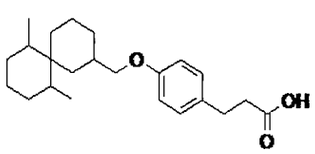
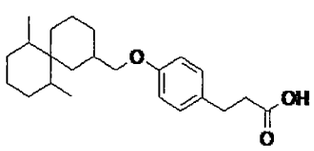
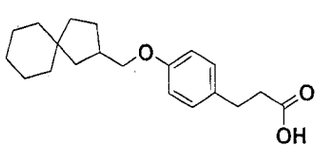
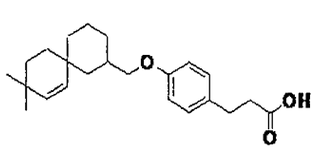
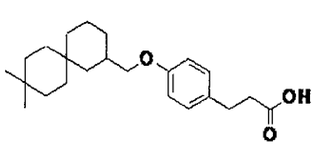
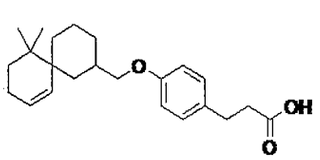
		bencílico	de espiro	
43		(-)-isómero	-	-
44		(+)-isómero	-	-
45		racemato	-	-
46		-	racemato	-
47		racemato	racemato	-
48		-	racemato	espiro-C6: racemato
49		-	racemato	-

Tabla 8

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
50			racemato	espiro-C6, C11: racemato
51		-	racemato	espiro-C7, C11: racemato
52		-	racemato	-
53		-	racemato	espiro-C6: racemato
54		-	racemato	-
55		-	racemato	espiro-C6: racemato

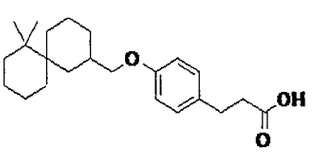
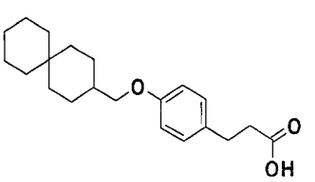
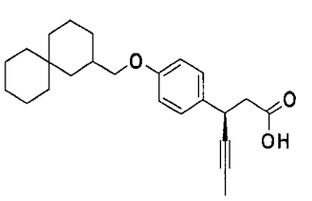
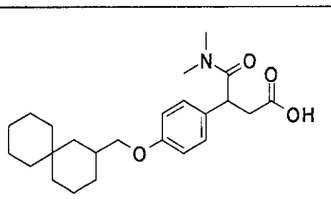
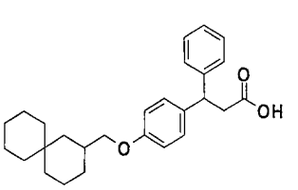
56		-	racemato	espiro-C6: racemato

Tabla 9

Ej. N°.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
57		-	-	-
58		R-isómero	racemato	-
59		racemato	racemato	-
60		racemato	racemato	-

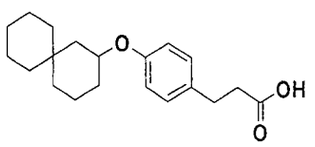
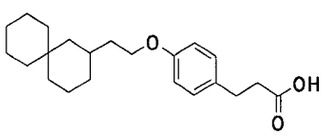
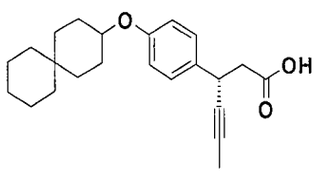
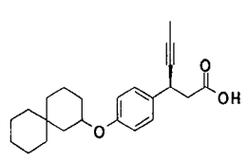
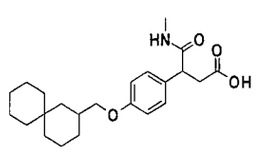
61		-	racemato	-
62		-	racemato	-
63		S-isómero	-	-

Tabla 10

Ej. N°.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
64		S-isómero	racemato	-
65		racemato	racemato	-

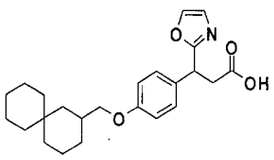
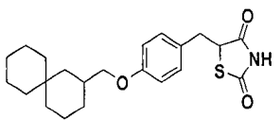
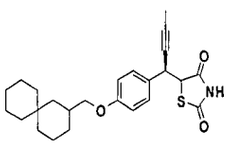
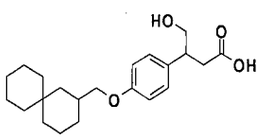
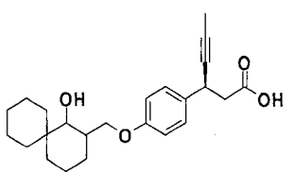
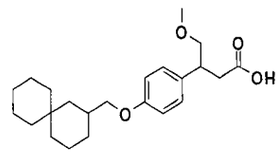
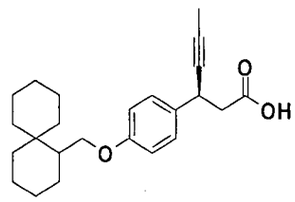
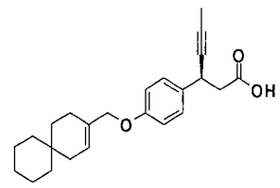
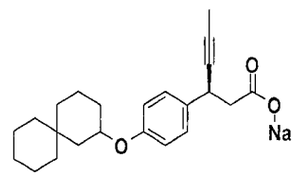
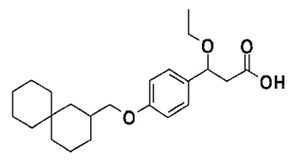
66		racemato	racemato	-
67		-	racemato	tiazolidin -diona-C5: racemato
68		S-isómero	racemato	tiazolidin -diona-C5: racemato
69		racemato	racemato	-
70		S-isómero	racemato	espiro-C1-C2: cis-isómero

Tabla 11

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
71		racemato	racemato	-
72		S-isómero	racemato	-
73		S-isómero	-	-
74		S-isómero	racemato	-
75		racemato	racemato	-

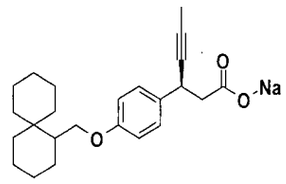
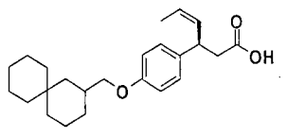
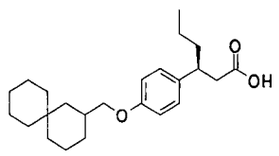
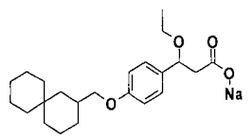
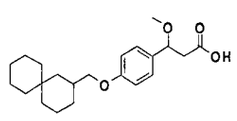
76		S-isómero	racemato	-
77		R-isómero	racemato	-

Tabla 12

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
78		S-isómero	racemato	-
79		racemato	racemato	-
80		racemato	racemato	-

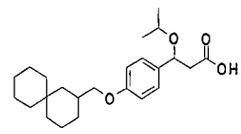
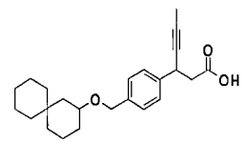
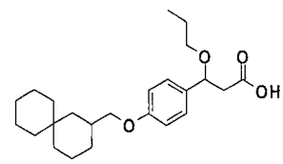
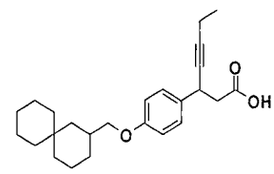
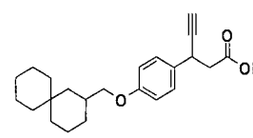
81		racemato	racemato	-
82		racemato	racemato	-
83		racemato	racemato	-
84		racemato	racemato	-

Tabla 13

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
85		racemato	racemato	-

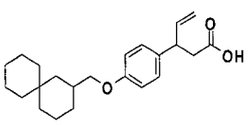
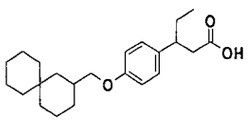
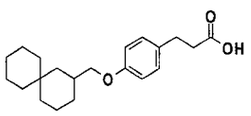
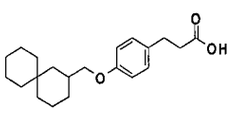
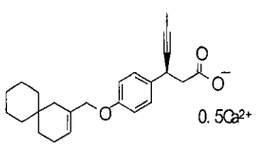
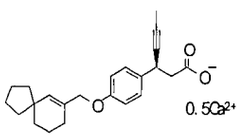
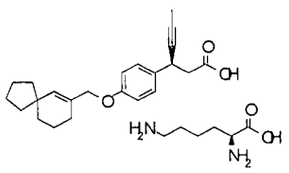
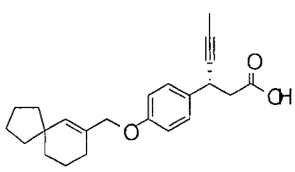
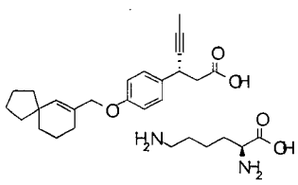
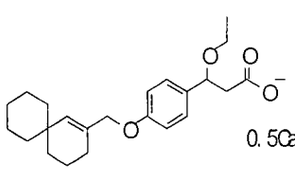
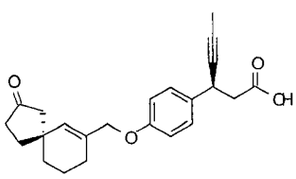
86		racemato	racemato	-
87		racemato	racemato	-
88		-	quiral:A	-
89		-	quiral:B	-
90		S-isómero	-	-
91		S-isómero	-	-

Tabla 14

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
92		S-isómero	-	-
93		R-isómero	-	-
94		R-isómero	-	-
95		(-)-isómero	-	-
96		S-isómero	-	espiro-C5: S-isómero

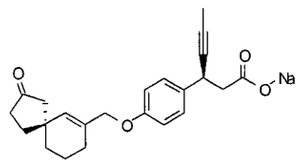
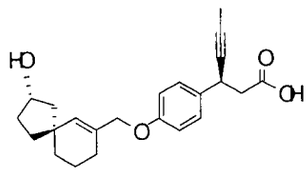
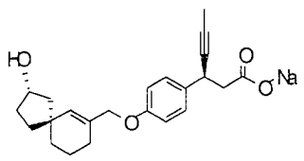
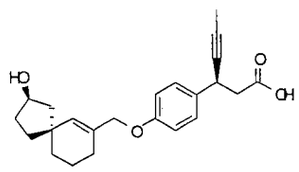
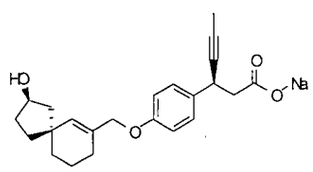
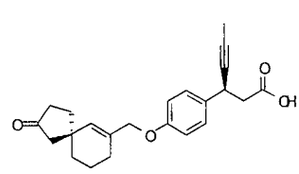
97		S-isómero	-	espiro-C5: S-isómero
98		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: S-isómero

Tabla 15

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
99		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: S-isómero
100		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: S-isómero
101		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: S-isómero
102		S-isómero	-	espiro-C5: R-isómero

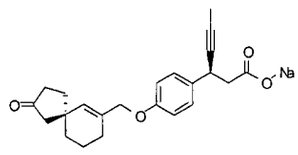
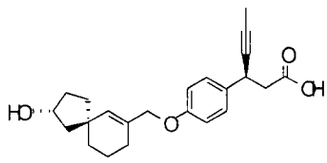
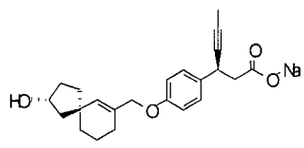
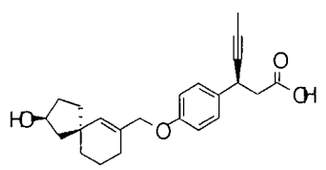
103		S-isómero	-	espiro-C5: R-isómero
104		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: R-isómero
105		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: R-isómero

Tabla 16

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
106		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: R-isómero

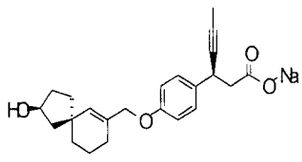
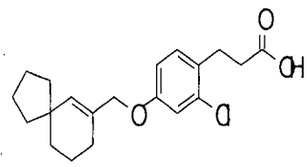
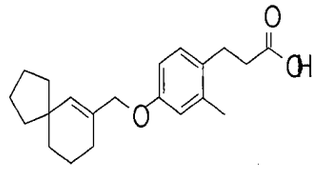
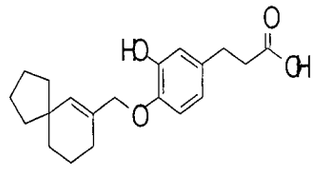
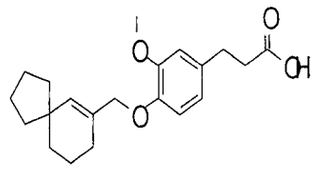
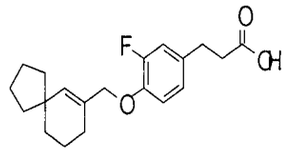
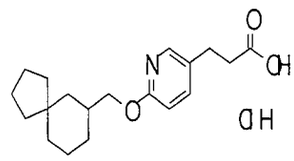
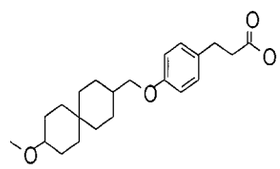
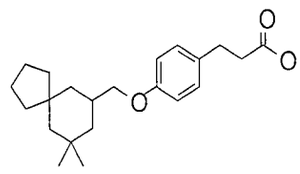
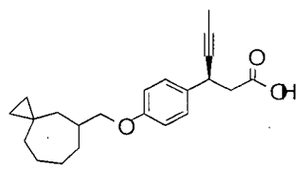
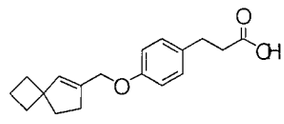
107		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: R-isómero
108		-	-	-
109		-	-	-
110		-	-	-
111		-	-	-
112		-	-	-

Tabla 17

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral
113		-	racemato	-
114		-	-	espiro structure (quiralidad axial) :racemato
115		-	racemato	-
116		S-isómero	racemato	-
117		-	-	-

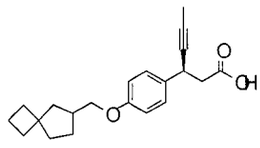
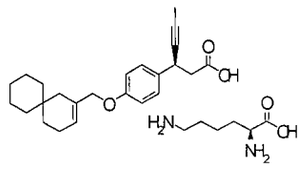
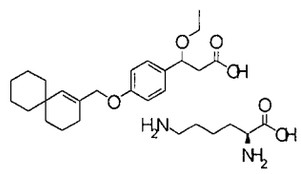
118		S-isómero	racemato	-
119		S-isómero	-	-
120		(-)-isómero	-	-

Tabla 18

Ej. N°.	Nombre del compuesto
1	ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
2	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
3	ácido (S)-3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex

	-4-inoico
4	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
5	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
6	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
7	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
8	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
9	ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex

	-4-inoico
10	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
11	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
12	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
13	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
14	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Tabla 19

Ej. N°.	Nombre del compuesto
15	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
16	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
17	(S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico ácido
18	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
19	ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
20	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmet

	oxi)-fenil]-hex-4-inoico
21	ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
22	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
23	sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
24	ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
25	ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
26	ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

27	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
28	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Tabla 20

Ej. N°.	Nombre del compuesto
29	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
30	ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
31	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

32	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)
33	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)
34	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)
35	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)
36	ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)
37	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)

38	ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)
39	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)
40	ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
41	ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
42	ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

Tabla 21

Ej.	Nombre del compuesto

N°.	
43	sal de sodio del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
44	ácido (+)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
45	sal de sodio del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
46	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
47	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
48	ácido 3-[4-(8,8-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
49	ácido

	3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
50	ácido 3-[4-(7,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
51	ácido 3-[4-(7,11-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
52	ácido 3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
53	ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
54	ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
55	ácido 3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

56	ácido 3-[4-(7,7-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

Tabla 22

Ej. N°.	Nombre del compuesto
57	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propionico
58	ácido (3R)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
59	ácido N,N-dimetil-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico
60	ácido 3-fenil-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

61	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloxi)-fenil]-propionico
62	ácido 3-[4-(2-espiro[5.5]undec-2-il-etoxi)-fenil]-propionico
63	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico
64	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico
65	ácido N-metil-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico
66	ácido 3-oxazol-2-il-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
67	5-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona

68	5-{(1S)-1-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-but-2-inil}-tiazolidin-2,4-diona
69	ácido 4-hidroxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico
70	ácido (3S)-3-[4-(1-hidroxi-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Tabla 23

Ej. N°.	Nombre del compuesto
71	ácido 4-metoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico
72	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

73	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
74	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico
75	ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
76	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
77	ácido (Z)-(3R)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-enoico
78	ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hexanoico

79	sal de sodio del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
80	ácido 3-metoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
81	ácido 3-isopropoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
82	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloximetil)-fenil]-hex-4-inoico
83	ácido 3-propoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
84	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hept-4-inoico

Tabla 24

Ej. N°.	Nombre del compuesto
85	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-pent-4-inoico
86	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-pent-4-enoico
87	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-pentanoico
88	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (quiral: A)
89	ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (quiral: B)
90	sal de calcio 0,5 del ácido

	(S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
91	sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
92	sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
93	ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
94	sal L-lisina del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
95	sal de calcio 0,5 del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico
96	ácido

	(3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
97	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
98	ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Tabla 25

Ej. N°.	Nombre del compuesto
99	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
100	ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
101	(3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilm

	etoxi)-fenil]-hex-4-inoico sal de sodio del ácido
102	ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
103	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
104	ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
105	(3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico sal de sodio del ácido
106	ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
107	sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

108	ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico
109	ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico
110	ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico
111	ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico
112	ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico

Tabla 26

Ej. N°.	Nombre del compuesto
113	clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propionico
114	ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propionico
115	ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico
116	ácido (3S)-3-[4-(espiro[2.6]non-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
117	ácido 3-[4-(espiro[3.4]oct-5-en-6-ilmetoxi)-fenil]-propionico

118	ácido (3S)-3-[4-(espiro[3.4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
119	sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
120	sal L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico

Tabla 27

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
1	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,42-1,28 (12H, m), 1,84 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,90 (2H, s), 2,05 (2H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,8, 6,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,8, 8,5 Hz), 4,06-4,04 (1H, m), 5,73 (1H, s), 4,34 (2H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).
2	^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,29-1,18 (4H, m), 1,32-1,43 (8H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,84 (2H, s), 1,95-2,02 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 14,6, 7,42 Hz), 2,2 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 3,92-4,00 (1H, m), 4,32 (2H, s), 5,68-5,73 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
3	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,36-1,30 (2H, m), 1,40-1,55 (12H, m), 1,81-1,86 (5H, m), 2,00-2,09 (2H,

	m), 2,71 (1H, dd, J = 15,8, 6,7 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,8, 8,6 Hz), 4,02-4,09 (1H, m), 4,35 (2H, s), 5,76-5,80 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz).
4	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,50-1,23 (14H, m), 1,47 (2H, s), 1,74 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,95-2,02 (2H, m), 2,11 (1H, dd, J = 14,6, 7,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,5 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,32 (2H, s), 5,71-5,76 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
5	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,31-1,36 (4H, m), 1,41 (2H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 1,56-1,61 (4H, m), 1,78 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,89 (2H, br s), 2,03-2,07 (2H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,90-3,96 (1H, m), 4,35 (2H, s), 5,74 (1H, s), 6,84-6,88 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 12,23 (1H, s).
6	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,37-1,31 (4H, m), 1,41

	(2H, t, J = 6,3 Hz), 1,55-1,62 (4H, m), 1,76 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,87-1,90 (2H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,11 (1H, dd, J = 14,5, 7,2 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 14,5, 7,2 Hz), 3,94-4,01 (1H, m), 4,33 (2H, s), 5,71-5,75 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).
7	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,39-1,44 (6H, m), 1,57-1,66 (6H, m), 1,78 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,98 (2H, dd, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,57-2,60 (2H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,33 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,23 (1H, br s).
8	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,40-1,45 (6H, m), 1,57-1,65 (6H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,98 (2H, dd, J = 5,6, 5,6 Hz), 2,13 (1H, dd, J = 14,7, 7,3 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 14,7, 7,3 Hz), 3,94-4,00 (1H, m), 4,31 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J

	= 8,8 Hz).
9	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,66-1,34 (14H, m), 1,84 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,03 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 15,5, 6,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,5, 8,5 Hz), 4,06-4,03 (1H, m), 4,34 (2H, s), 5,66 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).
10	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,27-1,48 (12H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,00-1,95 (2H, m), 2,10 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,31 (2H, s), 5,66 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Tabla 28

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
11	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,45-1,55 (4H, m), 1,63-1,57 (4H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,6 Hz),

	2,23-2,26 (4H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,90-3,96 (1H, m), 4,52 (2H, s), 5,61-5,65 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,23 (1H, br s).
12	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,63-1,48 (8H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,12 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,23-2,30 (5H, m), 3,94-4,01 (1H, m), 4,50 (2H, s), 5,61-5,65 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz).
13	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,49-1,35 (10H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,18-2,23 (4H, m), 2,70 (1H, dd, J = 15,7, 8,5 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 15,7, 8,5 Hz), 4,01-4,08 (1H, m), 4,5 (2H, s), 5,58-5,62 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz).
14	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,45-1,32 (10H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,08-2,17 (5H, m), 2,26 (1H, dd, J = 14,5, 6,8 Hz), 3,95-3,99 (1H, m),

	4,49 (2H, s), 5,56-5,60 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).
15	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,54-1,27 (10H, m), 1,76 (2H, t, J = 9,6 Hz), 1,85 (3H, d, J = 3,0 Hz), 2,39 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 15,7, 6,6 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,7, 8,5 Hz), 4,52 (2H, s), 4,08-4,03 (1H, m), 5,68 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,4 Hz).
16	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,47-1,30 (10H, m), 1,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,10 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 2,33 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,99-3,94 (1H, m), 4,49 (2H, s), 5,66 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz).
17	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,68-1,48 (7H, m), 1,86-1,82 (6H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 15,7, 6,6 Hz), 4,08-4,04 (1H,

	m), 4,53 (2H, s), 5,60 (1H, br s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz).
18	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,58-1,50 (8H, m), 1,76-1,73 (5H, m), 2,12 (1H, dd, J = 14,7, 7,5 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 14,7, 6,7 Hz), 2,34 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,00-3,94 (1H, m), 4,50 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz).
19	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,98-0,84 (7H, m), 1,14 (1H, t, J = 12,5 Hz), 1,26-1,72 (7H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,88-2,13 (4H, m), 2,70 (1H, dd, J = 15,7, 6,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,7, 8,4 Hz), 3,67-3,74 (2H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 5,61 (1H, dt, J = 10,6, 3,5 Hz), 5,88 (1H, dt, J = 10,6, 2,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4Hz).
20	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,95-0,81 (7H, m), 1,13 (1H, t, J = 12,4 Hz), 1,29-1,47 (4H, m),

	1,51-1,62 (3H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,79-1,87 (1H, m), 1,92-2,01 (3H, m), 2,08 (1H, dd, J = 14,7, 7,5 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 14,7, 6,7 Hz), 3,70 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,92-3,99 (1H, m), 5,59 (1H, dt, J = 10,4, 3,5 Hz), 5,88 (1H, dt, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Tabla 29

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
21	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 (1H, dd, J = 12,8, 9,3 Hz), 1,48 (15H, m), 1,91-1,77 (2H, m), 2,47-2,39 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,82 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).
22	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44-1,11 (8H, m), 1,65-1,50 (7H, m), 1,77-1,73 (2H, m), 1,84 (3H, d, J =

	2,6 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 15,5, 6,7 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 15,5, 8,5 Hz), 3,76 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,07-4,04 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz).
23	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,78-1,04 (17H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,12 (1H, dd, J = 14,5, 7,42 Hz), 2,3 (1H, dd, J = 14,5, 6,8 Hz), 3,73 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,93-3,99 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
24	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,28-1,02 (7H, m), 1,40-1,37 (8H, m), 1,68-1,65 (2H, m), 1,80 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,77-2,67 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,04-4,01 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz).
25	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,41-1,38 (4H, m), 1,65-1,51 (6H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,94 (2H, s), 2,11 (2H, s), 2,70 (1H, dd, J = 6,8, 14,6 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 14,6, 7,7 Hz), 4,07-4,01

	(1H, m), 4,36 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).
26	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,11 (1H, dd, J = 12,4, 9,6 Hz), 1,48-1,29 (13H, m), 1,85-1,79 (5H, m), 2,44-2,42 (1H, m), 2,84-2,69 (2H, m), 2,84-2,69 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,06-4,04 (1H, br m), 6,85 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz).
27	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,07 (1H, dd, J = 12,9, 10,4 Hz), 1,47-1,30 (14H, m), 1,78-1,73 (5H, m), 2,11 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 2,36 (1H, td, J = 15,5, 7,9 Hz), 3,79 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,00-3,94 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,2 (2H, d, J = 8,8 Hz).
28	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,97-0,89 (2H, m), 1,26-1,21 (3H, m), 1,53-1,41

	(8H, m), 1,72 (3H, t, J = 16,9 Hz), 1,83 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,92-1,88 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J = 15,8, 6,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,6, 8,5 Hz), 3,71-3,67 (2H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).
29	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,9 Hz), 0,96-0,83 (2H, m), 1,53-1,16 (12H, m), 1,61-1,75 (5H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 2,07 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 3,64-3,72 (2H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz).
30	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,28 (1H, dd, J = 12,8, 8,7 Hz), 1,63-1,40 (9H, br m), 1,86-1,79 (5H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J = 15,6, 6,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,6, 8,5 Hz),

	3,82 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,06-4,03 (1H, br m), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Tabla 30

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
31	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,25 (1H, dd, J = 12,6, 8,5 Hz), 1,62-1,37 (11H, m), 1,71-1,69 (1H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,86-1,77 (1H, m), 2,12 (1H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 14,5, 6,9 Hz), 2,44-2,33 (1H, m), 3,80 (2H, dd, J = 7,0, 2,0 Hz), 3,98-3,96 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz).
32	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,96-0,84 (2H, m), 1,17-1,21 (2H, m), 1,33-1,54 (10H, m), 1,61-1,75 (2H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,79-1,92 (2H, m), 2,58 (2H, dd, J = 7,5, 1,7 Hz), 3,66-3,73 (2H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,23 (1H, br s).
33	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,68 Hz),

	0,97-0,84 (2H, m), 1,16-1,22 (2H, m), 1,32-1,46 (9H, m), 1,47-1,54 (1H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,10 (1H, dd, J = 14,7, 6,8 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 14,7, 6,8 Hz), 3,65-3,72 (2H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz).
34	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,5 Hz), 0,96-0,84 (2H, m), 1,15-1,24 (2H, m), 1,33-1,45 (9H, m), 1,47-1,54 (1H, m), 1,62-1,91 (7H, m), 2,56-2,59 (2H, m), 3,66-3,73 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,23 (1H, br s).
35	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,7 Hz), 0,84-0,96 (2H, m), 1,17-1,24 (2H, m), 1,34-1,52 (10H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,79-1,91 (2H, m), 2,08 (1H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 14,5, 6,8 Hz), 3,65-3,72

	(2H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz).
36	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,93 (1H, dddd, J = 12,8, 12,8, 12,8, 3,7 Hz), 1,02 (1H, dd, J = 12,8, 12,8 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,8, 12,8, 3,7 Hz), 1,30-1,48 (6H, m), 1,51-1,63 (6H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,57-2,60 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 3,90-3,96 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,21 (1H, br s).
37	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,92 (1H, dddd, J = 12,7, 12,7, 12,7, 3,7 Hz), 1,01 (1H, dd, J = 12,7, 6,3 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,7, 12,7, 3,7 Hz), 1,29-1,47 (6H, m), 1,50-1,62 (6H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,75-1,82 (2H, m), 2,13 (1H, dd, J = 14,6, 6,9 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 14,6, 6,9 Hz), 3,66-3,73 (2H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).

38	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,93 (1H, dddd, J = 12,8, 12,8, 12,8, 3,8 Hz), 1,02 (1H, dd, J = 12,8, 12,8 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,8, 12,8, 3,8 Hz), 1,29-1,47 (6H, m), 1,51-1,63 (6H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 1,78 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,53-2,63 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 3,90-3,96 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,21 (1H, br s).
39	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,92 (1H, dddd, J = 12,7, 12,7, 12,7, 3,7 Hz), 1,01 (1H, dd, J = 12,7, 12,7 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,7, 12,7, 3,7 Hz), 1,29-1,47 (6H, m), 1,50-1,62 (6H, m), 1,75 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,76-1,83 (2H, m), 2,24 (1H, dd, J = 14,8, 7,3 Hz), 2,37 (1H, dd, J = 14,8, 7,3 Hz), 3,66-3,73 (2H, m), 3,93-3,98 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Tabla 31

Ej.	Datos RMN del compuesto

Nº.	
40	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,52 Hz), 0,86-0,99 (2H, m), 1,19-1,25 (2H, m), 1,35-1,60 (9H, m), 1,66-1,77 (2H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,06-2,09 (1H, m), 2,88-3,04 (1H, m), 3,41-3,54 (1H, m), 3,64-3,69 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,50-4,63 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz).
41	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,99-1,04 (3H, m), 1,23-1,49 (12H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 5,2, 14,8 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 8,7, 14,8 Hz), 3,17-3,26 (2H, m), 4,35 (2H, s), 4,57 (1H, dd, J = 8,7, 5,2 Hz), 5,66 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,11 (1H, br s).
42	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:1,18 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,30-1,51 (12H, m), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,01-2,16 (2H, m), 2,62 (1H, dd, J = 15,7, 4,1 Hz), 2,83

	(1H, dd, J = 15,7, 9,7 Hz), 3,34-3,47 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,66 (1H, dd, J = 9,5, 4,0 Hz), 5,67 (1H, s), 6,91 (2H, dt, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,22 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz).
43	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,02 (3H, dt, J = 22,9, 7,9 Hz), 1,30-1,60 (13H, m), 1,97-2,07 (3H, m), 2,32 (1H, dd, J = 14,5, 7,0 Hz), 3,13-3,29 (4H, m), 4,34 (2H, s), 4,59 (1H, t, J = 6,5 Hz), 5,67 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz).
44	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:1,18 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,30-1,51 (12H, m), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,01-2,16 (2H, m), 2,62 (1H, dd, J = 15,7, 4,1 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 15,7, 9,7 Hz), 3,34-3,47 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,66 (1H, dd, J = 9,5, 4,0 Hz), 5,67 (1H, s), 6,91 (2H, dt, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,22 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz).
45	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz),

	1,48-1,24 (12H, m), 1,55-1,61 (2H, m), 1,96-2,04 (3H, m), 2,30 (1H, dd, J = 14,4, 7,0 Hz), 3,12-3,25 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,58 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,67 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,3 Hz).
46	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,97-0,90 (2H, m), 1,30-1,23 (3H, m), 1,57-1,42 (9H, m), 1,76-1,69 (2H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,71-3,67 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).
47	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,99-0,83 (2H, m), 1,49-1,24 (11H, br m), 1,87-1,74 (8H, m), 2,67 (1H, dd, J = 6,6, 15,6 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 8,6, 15,6 Hz), 3,70-3,65 (2H, m), 4,06-4,00 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz).
48	^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,72-1,03 (10H, m), 1,15-1,48

	(10H, m), 1,64-1,99 (3H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,68 (2H, t, J = 13,6 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,10 (1H, s) .
49	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,74 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,94-0,87 (2H, m), 1,67 (1H, d, J = 12,4 Hz), 1,50-1,36 (15H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,81-1,77 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,32 (2H, s), 3,68 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Tabla 32

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
50	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,01-0,89 (1H, m), 1,18 (1H, t, J = 12,9 Hz), 1,28-2,08 (14H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, dd, J = 1,9, 6,2 Hz), 5,28-5,33 (1H, m), 6,80 (2H,

	d, J = 8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,06 (1H, s).
51	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) ca,2:1 mezcla diastereomérica δ: 0,76 (2H Me, d, J = 6,8 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (1H Me, d, J = 7,3 Hz), 1,15-2,10 (17H, m), 2,47 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,66-3,76 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, s).
52	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 (1H, dd, J = 13,0, 9,2 Hz), 1,42 (13H, tt, J = 17,7, 5,8 Hz), 1,86-1,77 (2H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,81 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz).
53	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,94-1,12 (9H, m), 1,33-1,65 (8H, m), 1,78-2,01 (2H, m), 2,46 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66-3,73 (2H, m), 5,11 (0,5H, d, J = 9,9 Hz), 5,29 (0,5H, d, J = 9,9 Hz), 5,34 (0,5H, d, J = 10,4 Hz), 5,82 (0,5H, d,

	J = 10,4 Hz), 6,81 (2H, t, J = 4,3 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,07 (1H, s).
54	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,71-0,94 (9H, m), 1,16-1,26 (6H, m), 1,34-1,54 (4H, m), 1,64-1,92 (4H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65-3,73 (2H, m), 6,79-6,82 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,07 (1H, s).
55	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,83 (6H, s), 0,86-0,95 (1H, m), 1,13 (1H, t, J = 12,5 Hz), 1,46-1,29 (4H, m), 1,51-1,62 (3H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 1,92-2,03 (3H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,59 (1H, dt, J = 9,9, 3,1 Hz), 5,9 (1H, dt, J = 10,0, 2,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,05 (1H, s).
56	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,77-0,87 (7H, m), 1,02 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,20-1,53 (12H, m), 1,61-1,68 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz),

	2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,65-3,74 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,06 (1H, s).
57	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,06 (2H, m), 1,27-1,21 (4H, m), 1,45-1,40 (8H, m), 1,79-1,63 (5H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,76 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).
58	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (1H, t, J = 12,8 Hz), 0,96-0,88 (2H, m), 1,51-1,21 (11H, m), 1,69-1,65 (6H, m), 1,88-1,84 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 15,6, 6,8 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 3,62-3,57 (2H, m), 3,98-3,95 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).
59	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,7 Hz), 0,86-0,96 (2H, m), 1,16-1,22 (2H, m), 1,33-1,54 (10H, m), 1,61-1,92 (4H, m), 2,36 (1H, dd, J = 16,8, 4,6 Hz), 2,79 (3H, s), 2,85-2,93 (4H, m), 3,67-3,72

	(2H, m), 4,21 (1H, dd, J = 10,1, 4,6 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, br s).

Tabla 33

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
60	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,74 (1H, dd, J = 12,6, 12,6 Hz), 0,83-0,95 (2H, m), 1,16-1,24 (2H, m), 1,32-1,52 (10H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 8,7, 6,3 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 8,7, 6,3 Hz), 4,34 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 12,06 (1H, br s).
61	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,87-0,90 (1H, m), 1,02-1,17 (2H, m), 1,24-1,69 (13H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,65 (2H, dt, J = 7,4, 3,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,32 (1H, tt, J = 10,6, 4,2 Hz), 6,81 (2H, dt, J = 9,2, 2,5 Hz), 7,08-7,11 (2H, m).
62	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,65-0,94 (3H, m), 1,17-1,52 (12H, m), 1,59-1,78 (6H, m), 2,65 (2H, dt, J =

	7,2, 3,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,83 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,11 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz).
63	^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,18-1,60 (14H, m), 1,74-1,78 (5H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,92 (1H, td, J = 7,6, 2,4 Hz), 4,28 (1H, td, J = 8,3, 4,0 Hz), 6,85 (2H, t, J = 4,3 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,22 (1H, s).
64	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,79-0,92 (16H, m), 1,82-1,85 (3H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,68-2,83 (2H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 6,81-6,86 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m).
65	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72-0,81 (1H, m), 0,87-0,99 (2H, m), 1,18-1,27 (2H, m), 1,37-1,50 (8H, m), 1,51-1,60 (1H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 1,83-2,01 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J = 16,3, 4,63 Hz), 2,75 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 16,3, 9,0 Hz), 3,65-3,77 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 9,0,

	4,6 Hz), 5,49-5,69 (1H, m), 6,81-6,89 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m).
66	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,74 (1H, dd, J = 12,6, 12,6 Hz), 0,84-0,95 (2H, m), 1,17-1,24 (2H, m), 1,34-1,52 (10H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J = 16,5, 6,3 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 16,5, 9,2 Hz), 3,65-3,73 (2H, m), 4,48 (1H, dd, J = 9,2, 6,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, s), 12,39 (1H, br s).
67	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,00-0,87 (2H, m), 1,28-1,20 (3H, m), 1,45 (9H, m), 1,73 (2H, t, J = 15,8 Hz), 1,98-1,86 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,1, 9,4 Hz), 3,45 (1H, dd, J = 14,1, 4,0 Hz), 3,69 (2H, dd, J = 7,0, 2,0 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 9,6, 4,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,87 (1H, s).

68	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,79-0,75 (1H, m), 0,96-0,90 (2H, m), 1,28-1,20 (3H, m), 1,48-1,41 (10H, m), 1,72 (2H, t, J = 15,3 Hz), 1,89 (3H, d, J = 2,8 Hz), 1,96-1,95 (1H, m), 3,70-3,67 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,65-4,64 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz).
69	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,76 (1H, dd, J = 12,6, 12,6 Hz), 0,85-0,96 (2H, m), 1,17-1,22 (2H, m), 1,33-1,53 (10H, m), 1,63-1,75 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,37 (1H, dd, J = 15,5, 9,6 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 15,5, 5,4 Hz), 3,00-3,07 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 10,0, 7,5 Hz), 3,46 (1H, dd, J = 10,0, 6,0 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 9,6, 6,0 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 9,6, 6,0 Hz), 4,69 (1H, br s), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 11,88 (1H, br s).

Tabla 34

Ej.	Datos RMN del compuesto

Nº.	
70	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,52-1,24 (16H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,64 Hz), 2,14 (1H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,64, 6,59 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 15,60, 7,80 Hz), 3,70 (1H, s), 3,87 (1H, dd, J = 9,23, 5,46 Hz), 4,04-4,01 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,67 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,70 Hz).
71	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,76 (1H, dd, J = 12,6, 12,6 Hz), 0,85-0,96 (2H, m), 1,17-1,24 (2H, m), 1,35-1,53 (10H, m), 1,63-1,75 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 2,37 (1H, dd, J = 15,7, 8,7 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 15,7, 6,1 Hz), 3,19 (3H, s), 3,21-3,24 (1H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 3,67 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).
72	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05-0,99 (1H, m), 1,17-1,10 (1H, m), 1,80-1,21 (16H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,91-1,87 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 15,6,

	6,7 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,6, 8,4 Hz), 3,74 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,07-4,02 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,3, 4,0 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (6H, d, J = 8,8 Hz).
73	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30-1,24 (4H, m), 1,50-1,40 (8H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,2 Hz), 1,90 (2H, s), 2,05 (2H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,7, 6,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 15,7, 8,6 Hz), 4,06-4,02 (1H, m), 4,34 (2H, s), 5,70 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz).
74	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,00-1,58 (16H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,03-1,90 (2H, m), 2,08 (1H, dd, J = 14,3, 6,6 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 14,3, 6,6 Hz), 3,92-3,99 (1H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz).
75	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,88-0,99 (2H, m), 1,17-1,28 (6H, m), 1,42-2,01 (14H, m), 2,62 (1H, dd, J = 15,66, 3,97 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 15,8, 9,6 Hz),

	3,34-3,47 (2H, m), 3,71 (2H, ddd, J = 13,5, 7,3, 4,7 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 9,7, 4,0 Hz), 6,88 (2H, dt, J = 10,9, 3,5 Hz), 7,22 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz).
76	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,02-0,99 (1H, m), 1,75-1,13 (17H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 2,12 (1H, dd, J = 14,7, 7,4 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 14,7, 6,8 Hz), 3,72 (1H, t, J = 8,6 Hz) 3,98-3,93 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 9,6, 4,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz).
77	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,97-0,90 (2H, m), 1,22-1,20 (3H, m), 1,77-1,41 (13H, m), 1,90-1,85 (3H, m), 2,63 (1H, dd, J = 15,1, 8,7 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 15,1, 6,8 Hz), 3,68 (2H, dd, J = 6,0, 3,0 Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 5,55-5,51 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz).
78	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00-0,72 (6H, m), 1,22-1,14

	(4H, m), 1,75-1,51 (13H, m), 1,97-1,86 (2H, m), 2,66-2,51 (2H, m), 3,08-2,98 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,70-3,66 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,2 Hz).
79	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,73-0,96 (3H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,18-1,88 (16H, m), 2,05 (1H, dd, J = 14,5, 6,5 Hz), 2,33 (1H, dd, J = 14,5, 7,0 Hz), 3,13-3,26 (2H, m), 3,66-3,74 (2H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Tabla 35

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
80	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75-1,00 (3H, m), 1,21-1,26 (2H, m), 1,43-2,01 (14H, m), 2,63 (1H, dd, J = 15,7, 4,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 15,7, 9,5 Hz), 3,24 (3H, s), 3,69-3,77 (2H, m), 4,57 (1H, dd, J = 9,5, 4,2 Hz), 6,90 (2H, ddd, J = 9,0, 4,4,

	2,1 Hz), 7,24 (2H, dt, J = 9,3, 2,4 Hz).
81	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75-1,00 (3H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,21-1,26 (2H, m), 1,43-1,79 (12H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 2,61 (1H, dd, J = 15,7, 3,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 15,7, 9,6 Hz), 3,53-3,62 (1H, m), 3,73 (2H, dq, J = 15,6, 5,0 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 9,6, 3,8 Hz), 6,87-6,90 (2H, m), 7,22-7,27 (2H, m).
82	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,77-1,57 (16H, m), 1,78 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,87-1,99 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,34-3,53 (1H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,45 (2H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,26 (1H, br s).
83	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,90 (3H, dd, J = 12,6, 5,2 Hz), 0,94-1,00 (1H, m), 1,22 (2H, dt, J = 17,9, 5,2 Hz), 1,43-1,79 (15H, m), 1,88-2,03 (2H, m), 2,63 (1H, dt, J = 11,8, 3,9 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 15,7, 9,9 Hz), 3,26-3,37

	(2H, m), 3,73 (2H, tt, J = 10,2, 4,1 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 9,7, 3,7 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 7,23 (2H, ddd, J = 9,7, 5,3, 2,9 Hz).
84	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,7 Hz), 0,86 - 0,99 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,20-1,27 (3H, m), 1,37-2,03 (13H, m), 2,21 (2H, ddd, J = 15,0, 7,5, 2,2 Hz), 2,75 (2H, ddd, J = 33,4, 15,5, 7,6 Hz), 3,65-3,73 (2H, m), 4,06 (1H, td, J = 6,5, 2,1 Hz), 6,82-6,85 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m).
85	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,86-0,99 (2H, m), 1,20-1,24 (2H, m), 1,38-1,49 (8H, m), 1,51-1,59 (1H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,9, 6,4 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 15,9, 8,4 Hz), 3,65-3,73 (2H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz).
86	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 0,75 (1H, dd, J = 12,6, 12,6

	Hz), 0,85-0,96 (2H, m), 1,18-1,24 (2H, m), 1,34-1,53 (10H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,54 (1H, dd, J = 15,4, 7,5 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 15,4, 7,5 Hz), 3,65-3,73 (3H, m), 4,98 (2H, br d, J = 14,0 Hz), 5,89-5,98 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, br s).
87	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,69 (3H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 0,76 (1H, dd, J = 12,6, 12,6 Hz), 0,85-0,97 (2H, m), 1,18-1,24 (2H, m), 1,35-1,53 (11H, m), 1,56-1,75 (3H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,39 (1H, dd, J = 15,3, 8,0 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 15,3, 6,5 Hz), 2,77-2,84 (1H, m), 3,65-3,73 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 11,93 (1H, br s).
88	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,00-0,87 (2H, m), 1,21-1,27 (2H, m), 1,39-1,59 (10H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m),

	2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,66-3,74 (2H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).
89	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,01-0,87 (2H, m), 1,20-1,27 (2H, m), 1,39-1,59 (10H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,66-3,74 (2H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6Hz).

Tabla 36

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
90	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,19-1,43 (12H, m), 1,74 (3H, s), 1,82-1,84 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,31 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 7,2 Hz).
91	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,38-1,45 (6H, m), 1,55-1,65 (6H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,19-2,28 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 4,29 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz).
92	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,27-1,39 (8H, m), 1,47-1,74 (13H, m), 1,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 14,7, 7,0 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 14,7, 8,0 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,28 (1H, t, J =

	6,0 Hz), 3,84-3,91 (1H, m), 4,27 (2H, s), 5,53 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).
93	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,38-1,44 (6H, m), 1,56-1,65 (6H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,58 (2H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 3,89-3,96 (1H, m), 4,32 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,22 (1H, s).
94	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,27-1,42 (8H, m), 1,44-1,52 (2H, m), 1,53-1,70 (8H, m), 1,73 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,94 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,28 (2H, dq, J = 40,2, 7,4 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,19 (1H, t, J = 6,6 Hz), 3,88-3,95 (1H, m), 4,29 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz).
95	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27-1,48 (12H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 1,95-2,01

	(2H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 3,15-3,28 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,61 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,67 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).
96	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,42-1,71 (4H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 1,98-2,07 (3H, m), 2,16-2,27 (3H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 3,90-3,96 (1H, m), 4,36 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz),12,13 (1H, br s).
97	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,42-1,71 (4H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 1,98-2,11 (4H, m), 2,17-2,27 (4H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 4,33 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
98	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,42 (2H, m), 1,47-1,63 (6H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,80-1,90 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m),

	2,55-2,59 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,30 (2H, s), 4,48 (1H, br s), 5,57 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (3H, d, J = 8,8 Hz), 12,28 (1H, br s).
99	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,34-1,42 (2H, m), 1,47-1,62 (6H, m), 1,64-1,71 (1H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 3,96 (1H, td, J = 7,0, 2,6 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,55 (1H, br s), 5,56 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Tabla 37

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
100	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,42 (4H, m), 1,47-1,71 (5H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,78-1,85 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,56 (2H, dd, J = 7,7, 2,3

	Hz), 3,93 (1H, td, J = 7,7, 2,3 Hz), 4,13-4,18 (1H, m), 4,32 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz).
101	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,42 (4H, m), 1,47-1,71 (5H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 14,6, 7,4 Hz), 3,96 (1H, td, J = 7,4, 2,3 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 4,30 (2H, s), 4,52 (1H, br s), 5,67 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
102	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,44-1,70 (4H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,80-1,85 (2H, m), 1,99-2,08 (3H, m), 2,16-2,27 (3H, m), 2,57 (2H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 3,94 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 4,36 (2H, s), 5,70 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (3H, d, J = 8,6 Hz).
103	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,42-1,70 (4H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,78-1,85 (2H, m), 1,98-2,30 (8H,

	m), 3,96 (1H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 4,33 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz).
104	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,36-1,44 (2H, m), 1,48-1,64 (6H, m), 1,66-1,73 (1H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,57 (2H, dd, J = 7,6, 2,4 Hz), 3,93 (1H, td, J = 7,6, 2,4 Hz), 4,14-4,20 (1H, m), 4,31 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz).
105	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,43 (2H, m), 1,48-1,63 (6H, m), 1,68 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 1,74 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 14,6, 7,5 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 14,6, 7,5 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,53 (1H, br s), 5,56 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).

106	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,43 (4H, m), 1,47-1,71 (5H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,78-1,85 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,93 (1H, td, J = 7,5, 2,3 Hz), 4,13-4,19 (1H, m), 4,32 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz).
107	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,35-1,42 (4H, m), 1,47-1,71 (5H, m), 1,74 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 14,6, 7,5 Hz), 3,96 (1H, td, J = 7,5, 2,6 Hz), 4,12-4,19 (1H, m), 4,30 (2H, s), 4,51 (1H, br s), 5,67 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz).
108	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,38-1,43 (6H, m), 1,55-1,65 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,34 (2H, d, J = 15,3 Hz), 5,60 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,7

	Hz), 12,17 (1H, s).
109	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,46-1,49 (6H, m), 1,62-1,70 (6H, m), 1,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,21 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,29 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,88 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,08 (1H, s).

Tabla 38

Ej. Nº.	Datos RMN del compuesto
110	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46-1,49 (6H, m), 1,62-1,70 (6H, m), 2,02-2,05 (2H, m), 2,65 (2H, dt, J = 7,3, 3,5 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,40 (2H, s), 5,59 (1H, s), 5,64 (1H, d, J = 12,5Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,79 (2H, t, J = 4,1 Hz).
111	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,41-1,51 (6H, m), 1,59-1,70 (6H, m), 2,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,85 (3H,

	s), 4,42 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,67-6,78 (2H, m), 6,80-6,87 (1H, m).
112	^{1}H-RMN (DMSO- d_6) δ: 1,38-1,42 (6H, m), 1,55-1,63 (6H, m), 1,98 (2H, t, J = 5,68 Hz), 2,47-2,50 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,54 Hz), 4,40 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,58 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,45, 1,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 12,11 (1H, s).
113	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,22 (3H, m), 1,35-1,50 (6H, m), 1,54-1,69 (6H, m), 1,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,95-2,03 (1H, m), 2,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,99 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 9,5, 6,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 9,5, 6,2 Hz),7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,2 Hz).
114	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99-1,30 (6H, m), 1,34-1,52 (4H, m), 1,67-1,91 (7H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,14-3,20 (1H, m),

	3,35 (3H, s), 3,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,82 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz),
115	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,89 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,22-1,62 (10H, m), 1,60-1,66 (4H, m), 1,97 (1H, brs), 2,45-2,51 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68-3,75 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, s).
116	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,26-0,31 (4H, m), 1,17-1,26 (2H, m), 1,36-1,38 (1H, m), 1,56-1,65 (6H, m), 1,76-1,83 (4H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 6,83 (2H, dt, J = 9,4, 2,5 Hz), 7,23 (2H, dt, J = 9,4, 2,5 Hz), 12,23 (1H, s).
117	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,78-1,90 (2H, m), 1,93-2,11 (6H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,52 (2H, s), 5,85 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz).

118	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,30-1,40 (2H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 1,71-1,91 (8H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,26-2,38 (1H, m), 2,56 (1H, dd, J = 15,1, 7,2 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 15,1, 8,0 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,93 (1H, ddq, J = 8,0, 7,2, 2,4 Hz), 6,83-6,86 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 12,26 (1H, br s).
119	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 1,15-1,40 (14H, m), 1,45-1,52 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,71 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,79 (2H, brs), 1,95 (2H, brs), 2,21 (1H, dd, J = 14,7, 7,4 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 14,7, 7,4 Hz) 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,24 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,85-3,93 (2H, m), 4,30 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz).
120	^{1}H-RMN (DMSO- d $_6$) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24-1,68 (21H, m), 1,93 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 14,6, 5,8 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 14,6,

	7,9 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,18 (3H, m), 4,30 (2H, s), 4,56 (1H, dd, J = 7,9, 5,8 Hz), 5,62 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Los ejemplos de preparación de la presente invención son como sigue, pero la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de preparación 1 (preparación de una cápsula)

1) Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) Celulosa microcristalina	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg

Se mezclan los ingredientes 1) a 4) y con estos se rellena una cápsula de gelatina.

Ejemplo de preparación 2 (preparación de un comprimido)

1) Compuesto del Ejemplo 1	10 g
2) Lactosa	50 g
3) Almidón de maíz	15 g
4) Carmelosa de calcio	44 g
5) Estearato de magnesio	1 g

Se amasan con agua las cantidades totales de 1), 2) y 3), y 30 g de 4), se secan in vacuo y se tamizan para dar un polvo granular. Se mezclan 14 g de 4) y 1 g de 5) con el polvo

granular y la mezcla se comprime mediante una máquina para la fabricación de comprimidos. De este modo, se preparan 1000 comprimidos que contienen 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo de ensayo 1

Evaluación del efecto del compuesto de ensayo sobre la movilización de Ca^{2+} mediante el uso de una célula estable que expresa GPR40

Método de ensayo

(1) Célula

Se utilizó una célula HEK293 estable humana que expresa GPR40.

(2) Preparación del medio celular y cultivo celular

Se preparó una suspensión celular de modo que las células mencionadas con anterioridad estaban presentes en células 6 x 10^5/ml en un medio de cultivo celular (D-MEM (Nikken Bio Medical Laboratory) suplementado con suero fetal bovino 10%(v/v) (Biowest) y solución de penicilina-estreptomicina 1% (v/v) (Invitrogen)). La suspensión celular se laminó en

una placa de 384 pocillos (placa recubierta con poli-D-lisina; Falcon) en un volumen de 25 µl/pocillo, y la placa se incubó a 37°C en una atmósfera de CO_2 5% hasta el día siguiente. Cada compuesto de ensayo se agregó a la célula a cada concentración como se indica a continuación, y luego se calculó el cambio en el nivel de calcio intracelular mediante FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices). Antes del ensayo de FLIPR, se prepararon las siguientes soluciones preparativas.

(3) Preparación de soluciones preparativas para el ensayo de FLIPR

En primer lugar, se preparó un buffer de ensayo para uso en la preparación de una solución de tinte fluorescente y una solución de buffer diluyente. El buffer de ensayo se preparó por la adición de solución HEPES 1M (Invitrogen) a una Solución Salina Balanceada de Hanks (Invitrogen), seguido por el ajuste del pH a 7,4 con NaOH 1M (Nacalai Tesque). Luego, se prepararon la solución de tinte fluorescente y la solución de buffer diluyente. La solución de tinte fluorescente se preparó de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al

kit de ensayo de Fluo-4NW (Invitrogen), seguido por la adición de albúmina de suero bovino (Sigma) a una concentración final de 0,1%(w/v). La solución de buffer diluyente se preparó mediante la adición de albúmina de suero bovino (Sigma) al buffer de ensayo para dar una concentración final de 0,1%(w/v).

(4) Pretratamiento para el ensayo de FLIPR

Luego del retiro del medio, se incubó un sobrenadante de la placa de cultivo celular hasta el día siguiente, se agregó la solución de tinte fluorescente a la placa en un volumen de 25 µl/pocillo. La placa se incubó a 37°C en una atmósfera de CO_2 5% durante 90 minutos para promover la absorción del tinte fluorescente en la célula. Mientras tanto, los compuestos de ensayo (es decir, los compuestos preparados en los Ejemplos) disueltos en dimetil sulfóxido (DMSO; Nacalai Tesque) se diluyeron con la solución de buffer diluyente, para preparar cada solución de compuesto a cada concentración. Además, se preparó una solución de ácido palmítico como una solución de control positivo (de aquí en más abreviada como

PosiC). Se agregó una alícuota de 40 µl de cada solución de muestra preparada con anterioridad a cada pocillo de una placa de polipropileno de 384 pocillos para preparar una placa del compuesto. Por último, luego de la absorción suficiente del tinte fluorescente en la célula, la placa celular y la placa del compuesto se ajustaron a FLIPR^{TETRA}.

(5)Ensayo de FLIPR

Luego del pretratamiento anterior, se calculó el cambio en el nivel de calcio intracelular mediante FLIPR^{TETRA} tras la adición de 25 µl de cada solución de compuesto de ensayo a cada concentración.

La actividad agonista de GPR40 de cada compuesto de ensayo en cada concentración se determinó como un nivel de actividad relativa (PosiC %) con el nivel de calcio intracelular inducido por ácido palmítico 80 µM (un agonista de GPR40) ajustado a 100%. Luego, cada concentración de compuesto correspondiente a 50% PosiC se calculó con base en el % del valor PosiC, para comparar entre las actividades agonistas de los compuestos de ensayo.

(6) Resultados

Los resultados se muestran en las Tablas 39 a 42; donde "++++" indica 0,01 μM o más pero menos que 0,1 μM, "+++" indica 0,1 μM o más pero menos que 1 μM, "++" indica 1 μM o más pero menos que 10 μM, y "+" indica 10 μM o más para un valor posiC de 50%.

En las tablas, "N.T." indica "no ensayado".

Tabla 39

Ej. N°.	Valor PosiC 50%
1	++++
2	++++
3	N.T.
4	++++
5	N.T.
6	+++
7	N.T.
8	+++
9	+++
10	N.T.
11	+++
12	N.T.
13	N.T.
14	+++
15	N.T.
16	+++

17	+++
18	N.T.
19	++++
20	N.T.
21	+
22	+++
23	N.T.
24	+++
25	+++
26	N.T.
27	+++
28	++++
29	+++
30	+++

Tabla 40

Ej. N°.	Valor PosiC 50%
31	N.T.
32	+++
33	N.T.
34	+++
35	N.T.
36	N.T.
37	+++
38	N.T.
39	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	N.T.
44	++
45	N.T.
46	++

47	+++
48	++
49	++
50	+++
51	++
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
60	++

Tabla 41

Ej. N°.	Valor PosiC 50%
61	+
62	+
63	+++
64	+++
65	++
66	+++
67	+
68	++
69	++
70	+++
71	++
72	++
73	+++
74	N.T.
75	+++
76	N.T.

77	+++
78	++
79	N.T.
80	++
81	+++
82	++
83	+++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
89	++
90	N.T.

Tabla 42

Ej. N°.	Valor PosiC 50%
91	+++
92	+++
93	N.T.
94	++
95	N.T.
96	N.T.
97	+++
98	N.T.
99	++
100	N.T.
101	+++
102	N.T.
103	+++
104	N.T.
105	++
106	N.T.

107	+++
108	++
109	++
110	+++
111	+
112	+
113	++
114	+
115	++
116	++
117	++
118	+++
119	+++
120	+++

Ejemplo de ensayo 2

Evaluación de compuestos de ensayo sobre la secreción de insulina utilizando islotes de Langerhans aislados de ratas

Método de ensayo

(1) Se aislaron islotes de rata de Langerhans de ratas

macho Wister (Charles River Laboratories).

(2) Preparación de cada solución para uso en el aislamiento de islotes de Langerhans

Se preparó cada solución para uso en el aislamiento de islotes de Langerhans. Se preparó una solución de colagenasa mediante la disolución de colagenasa a una concentración de 1 mg/ml en Solución Salina Balanceada de Hanks (Invitrogen) conteniendo sulfato de canamicina 1% (v/v) (Invitrogen) (de aquí en más denominada solución de canamicina HBSS/1%(v/v)). Se preparó una solución A de Ficoll-Conray mediante la disolución de Ficoll (Nacalai Tesque) en agua Milli Q, seguido por la adición de Conray400 (Conray es marca registrada de Daiichi Pharmaceutical Co.) Se preparó una solución D de Ficoll-Conray mediante la mezcla de volúmenes iguales de la solución anterior A y Agua Destilada Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Factory). Se preparó una solución C de Ficoll-Conray mediante la mezcla de volúmenes iguales de las soluciones A y D, y se preparó una solución B de Ficoll-Conray mediante la mezcla de volúmenes iguales de las soluciones A

y C de Ficoll-Conray. Se preparó un medio de cultivo para los islotes de Langerhans suplementando D-MEM (bajo en glucose) (Nikken Bio Medical Laboratory) con suero fetal bovino 10%(v/v) (Biowest) y sulfato de canamicina 1%(v/v) (Invitrogen) (de aquí en más denominada D-MEM (LG)/FBS 10%/canamicina 1%).

(3) Método para aislar isletos de Langerhans de ratas Wister

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital y se sometieron a laparotomía para exponer los órganos abdominales. Una vez que el ducto biliar común está sujeto en el sector duodenal y tras la canulación desde el sector del hígado, se inyectó lentamente una solución de colagenasa (1 mg/ml) con el propósito de llenar el páncreas con la misma. El páncreas se aisló y luego se incubó a 37°C en una atmósfera de CO_2 5% durante aproximadamente 20 minutos. El páncreas digerido se suspendió en HBSS/solución de canamicina 1%(v/v) y la suspensión se transfirió a un tubo de ensayo. Luego de la centrifugación de la suspensión y del retiro del sobrenadante, el precitado

resultante se suspendió en 3,8 ml de solución A de Ficoll-Conray. A esto, se superpuso sucesivamente 1,8 ml de solución B de Ficoll-Conray, 1,8 ml de solución C de Ficoll-Conray y 2,0 ml de solución C de Ficoll-Conray. Luego de la centrifugación, se recolectaron los islotes de Langerhans presentes en el límite entre las soluciones C y D, en 6 ml de D-MEM (LG)/10% FBS/canamicina 1%, seguido por centrifugación adicional. Luego del retiro del sobrenadante, el precitado se suspendió en 6 ml de D-MEM (LG)/FBS 10%/canamicina 1%. Luego del retiro de los contaminantes, los islotes de Langerhans se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de CO_2 5% hasta su uso para la evaluación de los compuestos.

(4) Método para evaluar los compuestos de ensayo sobre la secreción de insulina

Se agregó D-MEM (LG)/FBS 10%/canacimina 1% a una placa de 6 pocillos (Falcon) en un volumen de 1,5 ml/pocillo. Luego de la selección con estereomicroscopio de islotes de Langerhans de casi el mismo tamaño, se colocaron 5 islotes

en cada pocillo. Los islotes de Langerhans se transfirieron a otra placa de 6 pocillos (Falcon) llena con Bicarbonato Krebs Ringer conteniendo glucosa 3,3 mM/albúmina de suero bovino 0,2%(w/v) sin ácidos grasos libres (Sigma)(de aquí en más denominada solución KRB/BSA 0,2%), y se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO_2 5%. Luego de 60 minutos, la solución KRB/BSA 0,2% anterio se reemplazó con KRB conteniendo 3,3 mM o 11,2 mM de glucosa/solución BSA 0,2% conteniendo los compuestos de ensayo respectivos, seguido por la incubación a 37°C en una atmósfera de CO_2 5% durante 60 minutos. Los respectivos compuestos de ensayo se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO; Nacalai Tesque) y la concentración final de DMSO es 1%(v/v) tras la adición del compuesto de ensayo a la célula. 60 minutos después de la adición de los compuestos de ensayo respectivos, se recolectaron los sobrenadantes. El nivel de insulina en el sobrenadante se determinó mediante el uso de un kit de insulina de rata ultrasensible (Morinaga Institute of Biological Science). El resultado de la evaluación se muestra como un nivel de actividad relativo

(Control %), que se representa como el nivel de secreción de insulina del grupo tratado con el compuesto de ensayo relativo al del grupo de control.

Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de tolerencia a glucosa en ratas Wister

Se privó de alimento a ratas Wister macho (Charles River Laboratories) durante aproximadamente 16 horas desde el día anterior al del experimento. 30 minutos después de la administración oral de los compuestos de ensayo respectivos a dosis de 0,1 a 30 mg/kg peso corporal, se administró oralmente a las ratas una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg peso corporal. 0, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 200 µl) vía la vena de la cola de cada rata para determinar los niveles de glucosa en plasma y de insulina en plasma. Los niveles de glucosa en plasma se determinaron mediante el método Hexokinase utilizando un analizador automático de bioquímica. Los niveles de insulina en plasma se determinaron mediante ELISA utilizando kit de insulina de

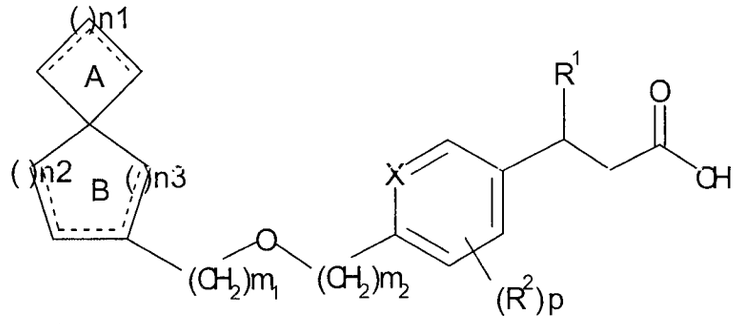
rata ultrasensible (Morinaga Institute of Biological Science). Los compuestos de ensayo respectivos se suspendieron en metil celulosa 0,5%(w/v) para uso en la administración oral. El grupo de control se administró con solución de metil celulosa 0,5%(w/v). Para la evaluación, se llevó a cabo un test de comparación de pares o múltiple con el grupo de control para determinar la eficacia.

Aplicabilidad industrial

El compuesto, una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo de la presente invención es útil como un medicamento agonista de GPR40 para tratar o prevenir la diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a glucosa, alteración de la tolerancia a glucosa en ayunas y similares.

Reivindicaciones

1. Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [Ia]:



[Ia]

(donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_6,

(6) un grupo hidroxialquilo C_1-C_6,

(7) un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6),

(8) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6,

(9) un grupo fenilo o

(10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6;

R^2 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo hidroxi o

(4) un grupo alcoxi C_1-C_6;

p es 0, 1, 2 o 3;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

m1 es 0, 1 o 2;

m2 es 0 o 1;

un anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alcoxi C_1-C_6 y

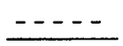
(4) un grupo oxo;

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4;

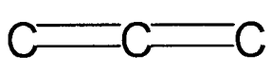
n2 es 1, 2, 3 o 4;

n3 es 0, 1 o 2 con la salvedad de que n2 + n3 sea 2, 3 o 4; y

un enlace representado por el símbolo:



significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:

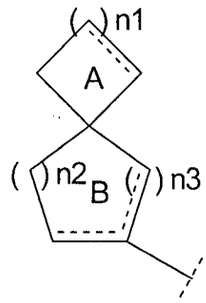


),

una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

2. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en la reivindicación 1, donde el anillo espiro AB está

representado por la fórmula:



(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

3. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, donde el número del enlace doble en el anillo A del anillo espiro AB es 0 o 1.

4. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el número del enlace doble en el anillo B del anillo espiro AB es 0 o 1.

5. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso

farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde n3 es 1 o 2.

6. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes diferentes.

7. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6,

(3) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(4) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(5) un grupo alcoxi C_1-C_6,

(6) un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6),

(7) -$CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, o

(8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6.

8. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

donde R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquenilo C_2-C_6,

(3) un grupo alquinilo C_2-C_6,

(4) un grupo alcoxi C_1-C_6 o

(5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en

un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6.

9. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde p es 0 o 1.

10. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

donde R^2 es

(1) un grupo alquilo C_1-C_6,

(2) un grupo hidroxi o

(3) un grupo alcoxi C_1-C_6.

11. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde m1 es 0

o 1.

12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

13. Un medicamento agonista de GPR40, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como un componente efectivo.

14. Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como un componente efectivo.

15. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas, que comprende el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como un componente efectivo.

16. Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de un medicamento agonista de GPR40.

17. Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglicémico.

18. Un uso del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas.

19. Un método para activar el GPR40, que comprende la administración del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

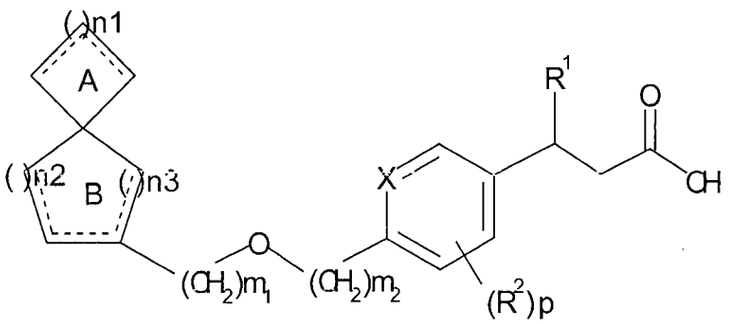
20. Un método para promover la secreción de insulina o reducir el nivel de glucosa sanguínea, que comprende la administración del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado

en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

21. Un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, hiperglicemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas, que comprende la administración del compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

Resumen

El compuesto espiro representado por la siguiente fórmula general [Ia], su sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo



[Ia]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C59/72, A61K31/41, A61K31/421, A61K31/426, A61K31/44, A61P3/10, A61P43/00, C07C235/34, C07D213/64, C07D257/04, C07D263/32, C07D277/20, C07D277/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-15461 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 2005 (20.01.05), Claims 1 to 36; examples 1 to 345; pharmaceutical preparation examples 1, 2; experimental examples 1 to 10 & US 2006/0258722 A1 & EP 1559422 A1 & EP 1630152 A1 & WO 2004/041266 A1 & WO 2004/106276 A1 & CA 2505322 A & CN 1735408 A & CA 2527691 A	1-18

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 December, 2008 (08.12.08)	16 December, 2008 (16.12.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069296

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-83154 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 March, 2006 (30.03.06), Claims 1 to 20; examples 1 to 125; pharmaceutical preparation examples 1, 2; experimental example 1 & US 2007/0149608 A1 & EP 1697339 A1 & WO 2005/063729 A1 & CA 2551610 A & NO 20063431 A & CN 1922165 A	1-18
A	JP 2007-525516 A (AMGEN INC.), 08 September, 2007 (08.09.07), Claims 1 to 52; Par. Nos. [0239] to [0297]; examples 1 to 66 & US 2006/0004012 A1 & US 2007/0142384 A1 & EP 1737809 A2 & WO 2005/086661 A2 & WO 2005/086661 A2 & CA 2558585 A & NO 20064362 A & IS 8542 A & KR 10-2007-0004769 A & CN 1946666 A & AR 48306 A	1-18
A	WO 2005/051373 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), Claims 1 to 26; examples 1 to 210; pharmaceutical preparation examples 1, 2; test examples 1 to 3 & EP 1688138 A1 & CA 2547430 A	1-18
A	WO 2006/011615 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 February, 2006 (02.02.06), Claims 1 to 6; page 7, line 12 to page 12, line 13; example 1; experimental example 1 & JP 2007-284350 A	1-18
A	WO 2006/127503 A2 (AMGEN INC.), 30 November, 2006 (30.11.06), Claims 1 to 46; examples 1 to 12 & US 2006/0270724 A1 & EP 1893582 A2 & CA 2607848 A	1-18
A	WO 2007/033002 A1 (AMGEN INC.), 22 March, 2007 (22.03.07), Claims 1 to 74; Par. Nos. [0138] to [0334], [0592] to [0600]; examples 1 to 94 & US 2007/0066647 A1 & EP 1924546 A1 & AR 57815 A	1-18

667

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069296

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C59/72(2006.01)i, *A61K31/41*(2006.01)i, *A61K31/421*(2006.01)i, *A61K31/426*(2006.01)i, *A61K31/44*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07C235/34*(2006.01)i, *C07D213/64*(2006.01)i, *C07D257/04*(2006.01)i, *C07D263/32*(2006.01)i, *C07D277/20*(2006.01)i, *C07D277/34*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

668

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069296

Box No. II **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19 to 21 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III **Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

669

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2008／069296

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07C59/72, A61K31/41, A61K31/421, A61K31/426, A61K31/44, A61P3/10, A61P43/00, C07C235/34, C07D213/64, C07D257/04, C07D263/32, C07D277/20, C07D277/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922－1996年
日本国公開実用新案公報	1971－2008年
日本国実用新案登録公報	1996－2008年
日本国登録実用新案公報	1994－2008年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2005-15461 A (武田薬品工業株式会社) 2005.01.20, 【請求項１】－【請求項３６】、実施例１－実施例３４５、製剤例１，２、実験例１－１０ & US 2006/0258722 A1 & EP 1559422 A1 & EP 1630152 A1 & WO 2004/041266 A1 & WO 2004/106276 A1 & CA 2505322 A & CN 1735408 A & CA 2527691 A	1-18

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08. 12. 2008	16. 12. 2008

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	4H	3967
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	野口 勝彦 電話番号 03－3581－1101 内線 3443		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９２９６

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2006-83154 A (武田薬品工業株式会社) 2006.03.30, 【請求項１】－【請求項２０】、実施例１－１２５、製剤例１，２、実験例１ & US 2007/0149608 A1 & EP 1697339 A1 & WO 2005/063729 A1 & CA 2551610 A & NO 20063431 A & CN 1922165 A	1-18
A	JP 2007-525516 A (アムジエン・インコーポレーテツド) 2007.09.08, 【請求項１】－【請求項５２】、【０２３９】－【０２９７】、実施例１－６６ & US 2006/0004012 A1 & US 2007/0142384 A1 & EP 1737809 A2 & WO 2005/086661 A2 & WO 2005/086661 A2 & CA 2558585 A & NO 20064362 A & IS 8542 A & KR 10-2007-0004769 A & CN 1946666 A & AR 48306 A	1-18
A	WO 2005/051373 A1 (武田薬品工業株式会社) 2005.06.09, 請求項１－２６、実施例１－２１０、製剤例１，２、試験例１－３ & EP 1688138 A1 & CA 2547430 A	1-18
A	WO 2006/011615 A1 (武田薬品工業株式会社) 2006.02.02, 請求項１－６、７頁１２行－１２頁１３行、実施例１、実験例１ & JP 2007-284350 A	1-18
A	WO 2006/127503 A2 (AMGEN INC.) 2006.11.30, 請求項１－４６、実施例１－１２ & US 2006/0270724 A1 & EP 1893582 A2 & CA 2607848 A	1-18
A	WO 2007/033002 A1 (AMGEN INC.) 2007.03.22, 請求項１－７４、[０１３８]－[０３３４]、[０５９２]－[０６００]、実施例１－９４ & US 2007/0066647 A1 & EP 1924546 A1 & AR 57815 A	1-18

671

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2008／069296

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☑ 請求の範囲 19-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19-21は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９２９６

発明の属する分野の分類
C07C59/72(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i,
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C235/34(2006.01)i, C07D213/64(2006.01)i, C07D257/04(2006.01)i,
C07D263/32(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/34(2006.01)i

673

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference N02F2861	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/JP2008/069296	International filing date *(day/month/year)* 24 October 2008 (24.10.2008)	Priority date *(day/month/year)* 26 October 2007 (26.10.2007)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant JAPAN TOBACCO INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 27 April 2010 (27.04.2010)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Masashi Honda e-mail: pt08.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

674

特許協力条約

発信人　日本国特許庁（国際調査機関）

代理人
岩谷　龍

様

あて名
〒530-0003
日本国大阪府大阪市北区堂島２丁目１番３１号　京阪堂島ビル３階

PCT
国際調査機関の見解書
（法施行規則第40条の2）
〔PCT規則43の2.1〕

発送日 (日.月.年)	16. 12. 2008
出願人又は代理人 の書類記号　N02F2861	今後の手続きについては、下記２を参照すること。

国際出願番号	国際出願日	優先日
PCT／JP2008／069296	(日.月.年)　24. 10. 2008	(日.月.年)　26. 10. 2007

国際特許分類（ＩＰＣ）Int.Cl. 補充欄参照

出願人（氏名又は名称）
日本たばこ産業株式会社

１．この見解書は次の内容を含む。
- ☑ 第Ⅰ欄　見解の基礎
- ☐ 第Ⅱ欄　優先権
- ☑ 第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第Ⅳ欄　発明の単一性の欠如
- ☑ 第Ⅴ欄　ＰＣＴ規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第Ⅵ欄　ある種の引用文献
- ☐ 第Ⅶ欄　国際出願の不備
- ☐ 第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

２．今後の手続き
国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がＰＣＴ規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０を送付した日から３月又は優先日から２２月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０を参照すること。

３．さらなる詳細は、様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２２０の備考を参照すること。

見解書を作成した日
08. 12. 2008

名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	4H	3967
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	野口　勝彦 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２３７（表紙）（２００７年４月）

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT/JP2008/069296

第Ⅰ欄 見解の基礎

1．言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。

☑ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である＿＿＿＿＿＿語に翻訳された、この国際出願の翻訳文（ＰＣＴ規則12.3(a)及び23.1(b)）

2．☐ この見解書は、ＰＣＴ規則 91 の規定により国際調査機関が認めた又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した（ＰＣＴ規則 43 の 2.1(b)）。

3．この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

a．タイプ
☐ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル

b．フォーマット
☐ 紙形式
☐ 電子形式

c．提出時期
☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの
☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

4．☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

5．補足意見：

676

国際調査機関の見解書	国際出願番号 PCT／JP2008／069296

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☑ 請求の範囲 19-21

理由：

☑ この国際出願又は請求の範囲 19-21 は国際調査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 19-21 は、治療による人体の処置方法に関するものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☑ 請求の範囲 19-21 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT/JP2008/069296

第Ⅴ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性（N）	請求の範囲	1－18	有
	請求の範囲		無
進歩性（IS）	請求の範囲	1－18	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性（IA）	請求の範囲	1－18	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献１：JP 2005-15461 A（武田薬品工業株式会社）2005.01.20, 【請求項１】－【請求項３６】、実施例１－実施例３４５、製剤例１，２、実験例１－１０ &US 2006/0258722 A1 & EP 1559422 A1 & EP 1630152 A1 & WO 2004/041266 A1 & WO 2004/106276 A1 & CA 2505322 A & CN 1735408 A & CA 2527691 A

文献２：JP 2006-83154 A（武田薬品工業株式会社）2006.03.30, 【請求項１】－【請求項２０】、実施例１－１２５、製剤例１，２、実験例１ &US 2007/0149608 A1 & EP 1697339 A1 & WO 2005/063729 A1 & CA 2551610 A & NO 20063431 A & CN 1922165 A

文献３：JP 2007-525516 A（アムジエン・インコーポレーテツド）2007.09.08, 【請求項１】－【請求項５２】、【０２３９】－【０２９７】、実施例１－６６ &US 2006/0004012 A1 & US 2007/0142384 A1 & EP 1737809 A2 & WO 2005/086661 A2 & WO 2005/086661 A2 & CA 2558535 A & NO 20064362 A & IS 8542 A & KR 10-2007-0004769 A & CN 1946666 A & AR 48306 A

文献４：WO 2005/051373 A1（武田薬品工業株式会社）2005.06.09, 請求項１－２６、実施例１－２１０、製剤例１，２、試験例１－３ &EP 1688138 A1 & CA 2547430 A

文献５：WO 2006/011615 A1（武田薬品工業株式会社）2006.02.02, 請求項１－６、７頁１２行－１２頁１３行、実施例１、実験例１ & JP 2007-284350 A

文献６：WO 2006/127503 A2（AMGEN INC.）2006.11.30, 請求項１－４６、実施例１－１２ & US 2006/0270724 A1 & EP 1893582 A2 & CA 2607848 A

文献７：WO 2007/033002 A1（AMGEN INC.）2007.03.22, 請求項１－７４、[０１３８]－[０３３４]、[０５９２]－[０６００]、実施例１－９４ &US 2007/0066647 A1 & EP 1924546 A1 & AR 57815 A

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT／JP2008／069296

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第　　欄の続き

C07C59/72(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C235/34(2006.01)i, C07D213/64(2006.01)i, C07D257/04(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/34(2006.01)i

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT／JP2008／069296

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V2. 欄の続き

請求の範囲１－１８に係る発明は、国際調査報告で引用された文献１－７の何れにも開示されておらず、新規性及び進歩性を有する。特に、分子内にスピロ環骨格を有する化合物は、何れの文献にも開示されていない。

680

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

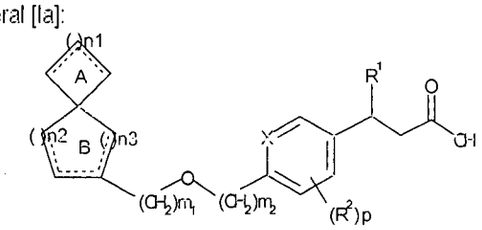
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07C 059/072**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKASHI SHIMADA Y OTROS**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2007-279697 26/10/2007 JP** **61/001,823 05/11/2007 US**	(72) Inventor(es) **JAPAN TOBACCO INC.**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26/05/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/10/2008 No. de solicitud PCT/JP2008/069296	(87) Publicación internacional Fecha: 30/04/2009 N° publicación: ***WO 2009/054479 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS ESPIRO Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [Ia]:



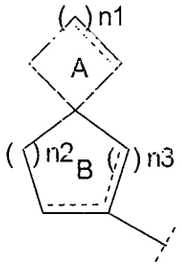
[Ia]

(donde R^1 es
(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_1-C_6,
(3) un grupo alquenilo C_2-C_6,
(4) un grupo alquinilo C_2-C_6,
(5) un grupo alcoxi C_1-C_6,
(6) un grupo hidroxialquilo C_1-C_6,
(7) un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6),
(8) $-CONR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6,
(9) un grupo fenilo o
(10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6;
R^2 es
(1) un átomo de halógeno,
(2) un grupo alquilo C_1-C_6,
(3) un grupo hidroxi o
(4) un grupo alcoxi C_1-C_6;
p es 0, 1, 2 o 3;
X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
m1 es 0, 1 o 2;
m2 es 0 o 1;
un anillo espiro AB puede sustituirse con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en
(1) un grupo hidroxi,
(2) un grupo alquilo C_1-C_6,
(3) un grupo alcoxi C_1-C_6 y
(4) un grupo oxo;
n1 es 0, 1, 2, 3 o 4;
n2 es 1, 2, 3 o 4;
n3 es 0, 1 o 2 con la salvedad de que n2 + n3 sea 2, 3 o 4; y
un enlace representado por el símbolo:

significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:

),
una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo.

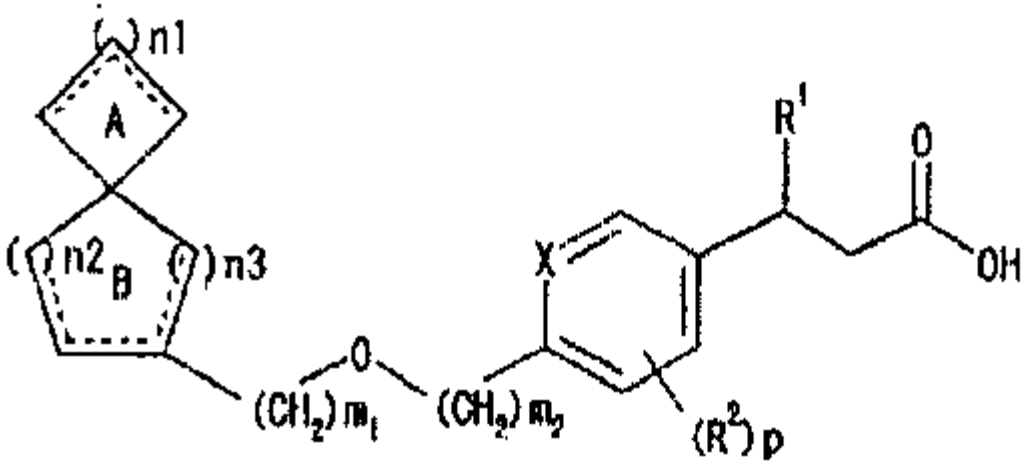
2. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en la reivindicación 1, donde el anillo espiro AB está representado por la fórmula:



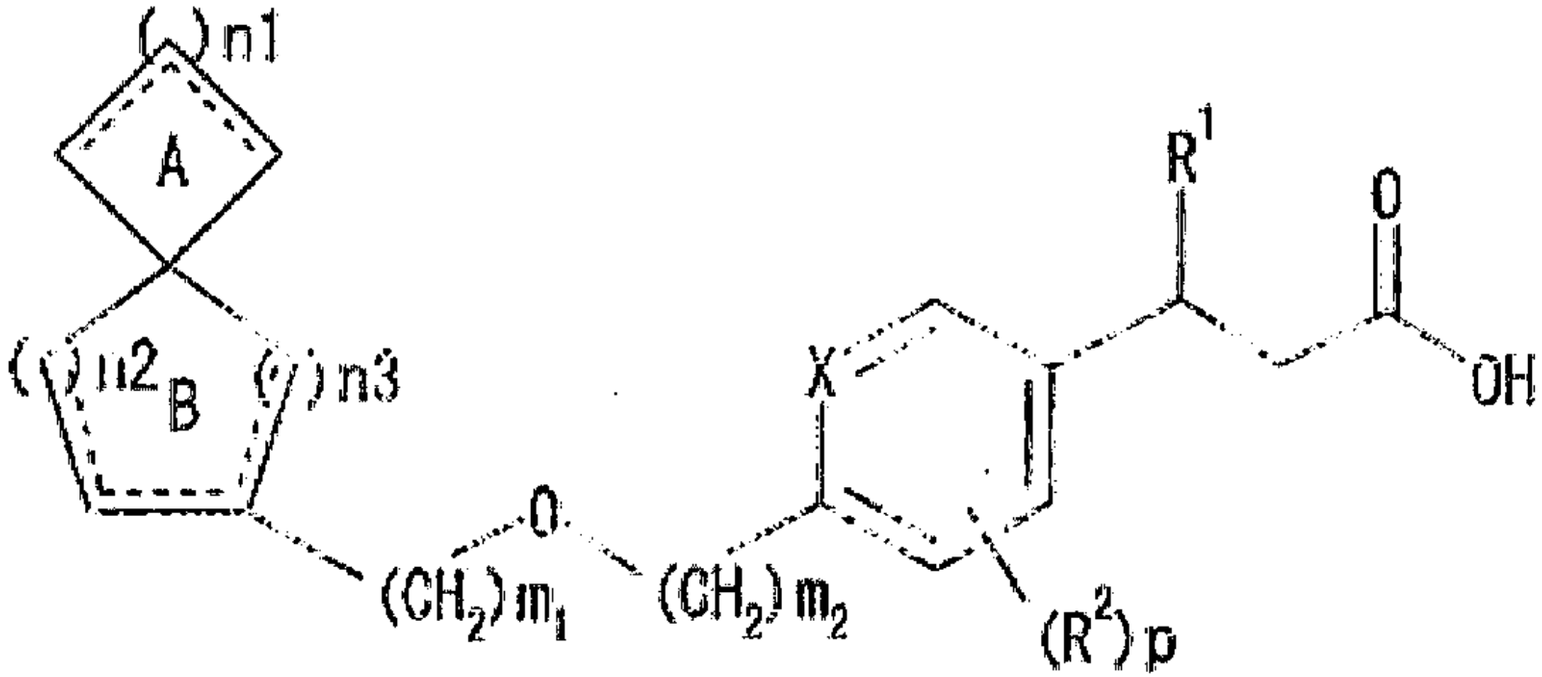
(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

3. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, donde el número del enlace doble en el anillo A del anillo espiro AB es 0 o 1.

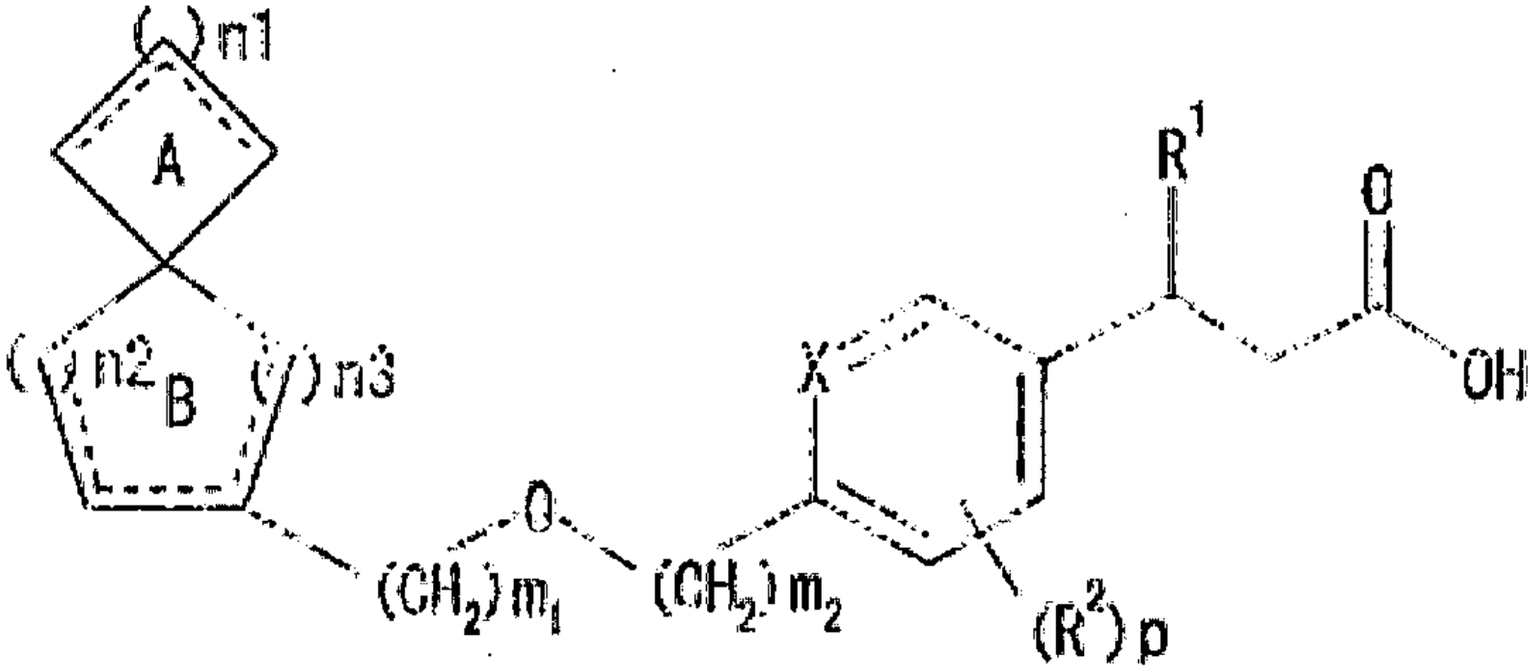
4. El compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el número del enlace doble en el anillo B del anillo espiro AB es 0 o 1.



[Ia]



[1a]



[Ia]

682

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,657
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

No. 10-062839- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534531	31/03/2010	95,531,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
		TOTAL : $	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cto: 14223-841-003-9

683

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 37,679
FECHA : MAYO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-062839- -00000-0000
Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	61,440,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14223-841-003-9

684

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 37,748
FECHA : MAYO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-062839- -00000-0000
Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	61,440,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		1,000.00
		TOTAL :	$	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO. 14223-241-003-9

685

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 37,759
FECHA : MAYO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-062839- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	$1,840,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL : $	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

CODO: 14273 – 341-005-9

~~CODO: 03736 – 341 – 047 – 8~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-062839- -00000-0000
Fecha: 2010-05-26 11:00:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

S

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ .00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JAPAN TOBACCO INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 062839
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/069296
	Fecha inicio fase nacional	26/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 08935

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010.
adpa11