CAVELIER
ABOGADOS

Teléfono: (57-1) 347 3611
EDIFICIO [illegible] Telefax: (57-1) 211 8650
www.cavelier.com CARRERA [illegible] 00 4814
cavelier@cavelier.com BOGOTÁ [illegible] 75 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-062839- -00002-0000
Fecha: 2010-08-30 16:56:56 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 426

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 **Evento : 378** **Actuación : 444**

Referencia : Expediente No. **10.062.839**
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTO ESPIRO, UNA SAL ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO Y UN SOLVATO DEL MISMO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTENGA**
Solicitante : **JAPAN TOBACCO INC.**
Fecha solicitud : 26 de mayo de 2010

1. Yo, Luz Clemencia de PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 8935, notificado por fijación en lista de fecha 16 de julio de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 8935 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

2.1. **Nuevo título:** De acuerdo con el resultado del primer examen de forma se requiere presentar nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud. Por lo tanto, solicito que el título de la patente sea modificado por:

"COMPUESTO ESPIRO, UNA SAL ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO Y UN SOLVATO DEL MISMO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTENGA".

Para efectos de la modificación del título, acompaño con este escrito el correspondiente Formulario Único de Modificaciones y Correcciones.

3. Adicionalmente presento con este escrito una copia del Reporte Preliminar sobre Patentabilidad expedido por la Administración Encargada en el trámite de la Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/069296 correspondiente a la presente solicitud de fase nacional, mediante el cual se concluyó que la invención de la referencia cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia solicito a ese Despacho tener en cuenta el examen realizado en el trámite de la Solicitud Internacional.

4. De la misma manera presento con este escrito un nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio en el cual se realizaron correcciones de forma, reemplazando algunas de las fórmulas presentes en las páginas 6, 31, 32, 47, 49, 50, 58, 85, 88, 98, 102, 108, 167, 238, 245, 247, 252 a 254, 256, 266, 269, 270, 279, 302, 303, 305 a 313, 322 a 328 del capítulo descriptivo, 406 del capítulo reivindicatorio y 415 del resumen.

Al respecto solicito a ese Despacho tener en cuenta que las fórmulas que contiene la descripción inicialmente presentada y las que contiene el documento anexo a este escrito, son idénticas. Sin embargo en el inicialmente presentado se observó desplazamiento en algunos paréntesis y superposición de nombres de los compuestos, por lo que el documento ahora presentado corrige estos errores formales.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Directora,

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

COLO-14223-841-003-9
JGG\JGG\ID-177299\WPC14223
No. M-2010-177299\JGG

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1 SOLICITUD DE:

☒ Corrección de Error Material ☐ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE	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 Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@cavelier.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Tokio, Japón	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PÁEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 35.456.344 TP 23.555

4 Número de expediente: 10.062.839 **Clase:** C07C 059/072

Título del Invento: **COMPUESTO ESPIRO, UNA SAL ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO Y UN SOLVATO DEL MISMO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTENGA**

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Solicito a ese Despacho tener en cuenta las siguientes modificación y correcciones formales:

1. El título de la invención ha sido modificado de "COMPUESTOS ESPIRO Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS" por **"COMPUESTO ESPIRO, UNA SAL ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO Y UN SOLVATO DEL MISMO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTENGA".**
2. Presento un nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio en el cual se realizaron correcciones de forma. En las páginas 6, 31, 32, 47, 49, 50, 58, 85, 88, 98, 102, 108, 167, 233, 245, 247, 252 a 254, 256, 266, 269, 270, 279, 302, 303, 305 a 313, 322 a 328 del capítulo descriptivo, 406 del capítulo reivindicatorio y 415 del resumen, se reemplazaron algunas de las fórmulas por unas más nítidas.

6 Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7 Anexos:

☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificación de solicitud en trámite.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8 **NOMBRE:** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ **FIRMA:** Luz Clemencia de Paez

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

JGG /ID-177300

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 01 June 2010 (01.06.2010)
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)

PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

	Date of mailing *(day/month/year)*
Applicant's or agent's file reference N02F2861	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/JP2008/069296	24.10.2008	26.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

Applicant
JAPAN TOBACCO INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I — Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/JP	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2008/069296

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing

      ☐ contained in the international application as filed

      ☐ filed together with the international application in electronic form

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2008/069296

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 19-21

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-21 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 19 to 21 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 19-21

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2008/069296

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

Document 1: JP 2005-15461 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January 2005, claims 1-36, examples 1-345, pharmaceutical preparation examples 1 and 2, experimental examples 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

Document 2: JP 2006-83154 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 March 2006, claims 1-20, examples 1-125, pharmaceutical preparation examples 1 and 2, experimental example 1 & US 2007/0149608 A1 & EP 1697339 A1 & WO 2005/063729 A1 & CA 2551610 A & NO 20063431 A & CN 1922165 A

Document 3: JP 2007-525516 A (AMGEN INC.), 08 September 2007, claims 1-52, paragraphs [0239]-[0297], examples 1-66 & US 2006/0004012 A1 & US 2007/0142384 A1 & EP 1737809 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

Document 4: WO 2005/051373 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 June 2005, claims 1-26, examples 1-210, pharmaceutical preparation examples 1 and 2, test examples 1-3 & EP 1688138 A1 & CA 2547430 A

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2008/069296

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Document 5: WO 2006/011615 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 February 2006, claims 1-6; page 7, line 12 to page 12, line 13; example 1, experimental example 1 & JP 2007-284350 A

Document 6: WO 2006/127503 A2 (AMGEN INC.), 30 November 2006, claims 1-46, examples 1-12 & US 2006/0270724 A1 & EP 1893582 A2 & CA 2607848 A

Document 7: WO 2007/033002 A1 (AMGEN INC.), 22 March 2007, claims 1-74, paragraphs [0138]-[0334] and [0592]-[0600], examples 1-94 & US 2007/0066647 A1 & EP 1924546 A1 & AR 57815 A

The invention as in claims 1-18 is not disclosed in any of documents 1-7 cited in the ISR, and therefore is novel and involves an inventive step. Particularly, none of the documents disclose the compound having a spiro-ring skeleton in a molecule.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2008/069296

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: 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

COMPUESTO ESPIRO, UNA SAL ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO Y UN SOLVATO DEL MISMO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUCITA QUE LO CONTENGA

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.

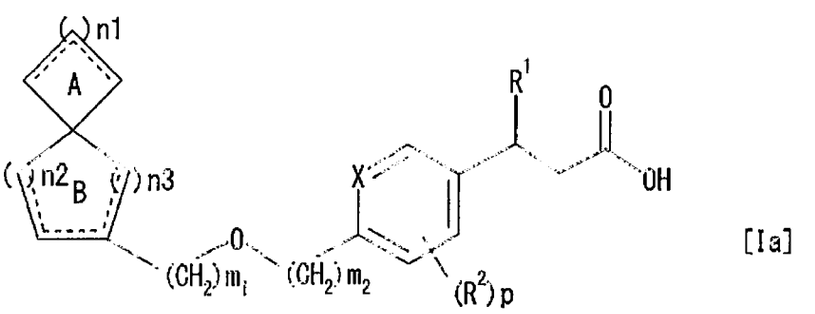
Medios para resolver el problema

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

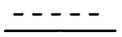
(4) un grupo oxo;

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4;

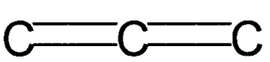
n2 es 1, 2, 3 o 4;

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:



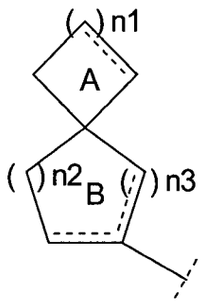
significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:



),

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.

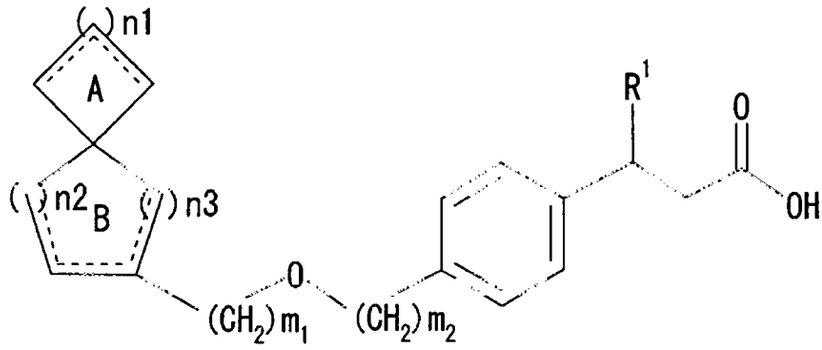
19) Un método para activar el GPR40, donde el compuesto espiro, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados anteriores 1) a 11) se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

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]:



[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

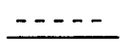
(2) un grupo alquilo C_1-C_4;

n1 es 2, 3 o 4;

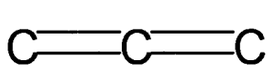
n2 es 1, 2 o 3;

n3 es 0, 1 o 2 con la salvedad de que n2 + n3 es 2 o 3;

y un enlace representado por el símbolo:



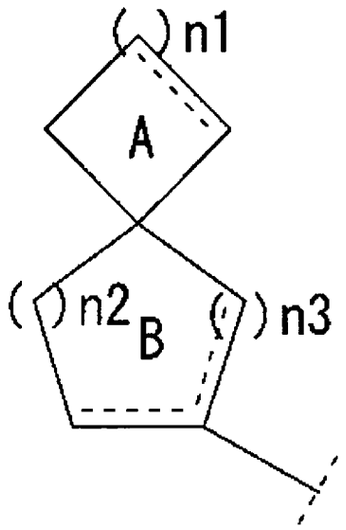
significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:



),

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, pentiloximetilo y hexiloximetilo. 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.

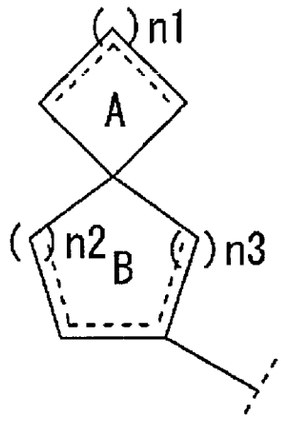
Un grupo saliente de Lv_2 es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metansulfoniloxi, un grupo para-toluensulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi, un grupo acetilo o un grupo trifluorometansulfoniloxi, más preferentemente un metansulfoniloxi, un grupo trifluorometansulfoniloxi 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.

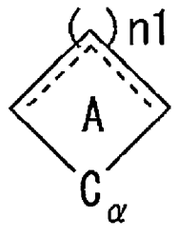
"Un grupo protector de hidroxi" según lo utilizado en la presente hace referencia a un grupo protector de hidroxi con base de éter o acetilo. El grupo protector de hidroxi con base de éter hace referencia a, por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo bencilo, un grupo parametoxi bencilo, un grupo 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:



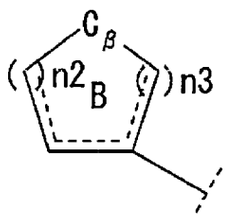
(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad)

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:

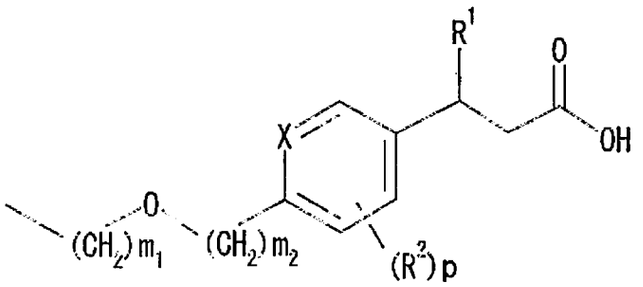
,



y ambos anillos son espiro-condensados ("espiro-unidos") en el átomo de espiro-carbono. El siguiente símbolo unido al anillo B



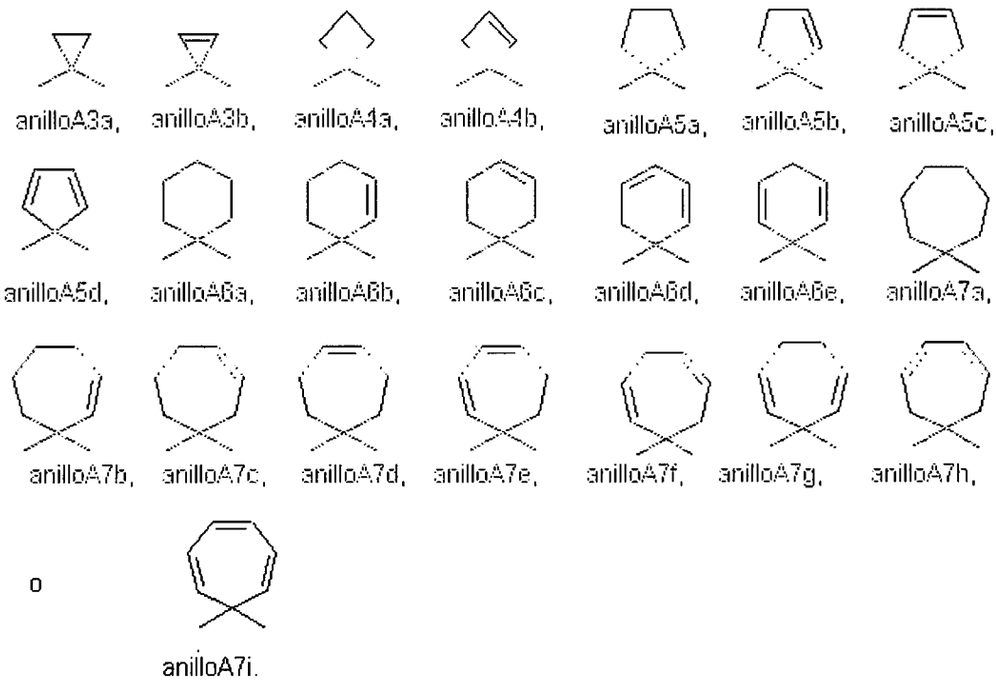
hace referencia a la siguiente fórmula estructural parcial:



"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.

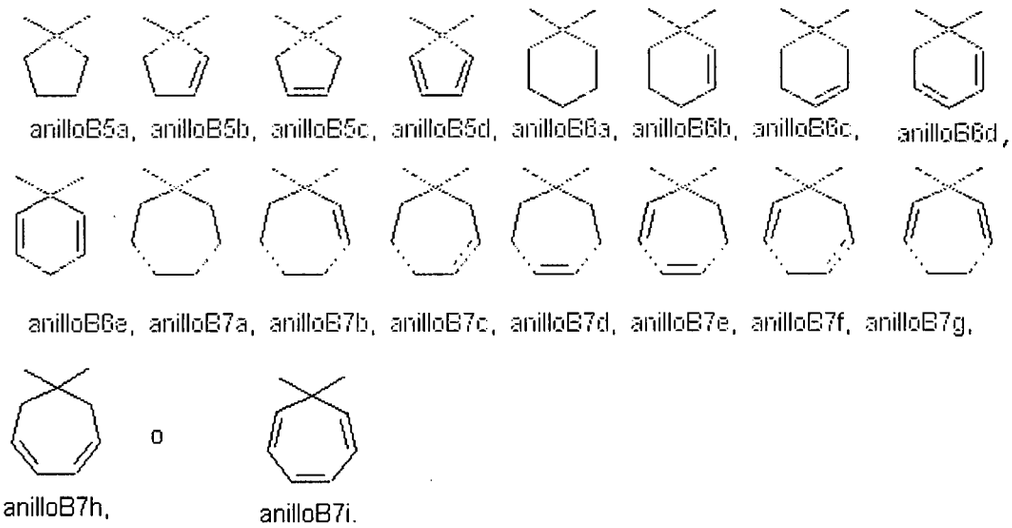
En otra realización de la presente invención, se prefiere el anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A5d, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A6d, anillo A6e, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c, anillo A7d, anillo A7e, anillo A7f, anillo A7g, anillo A7h o anillo A7i. Es más preferido el anillo 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.

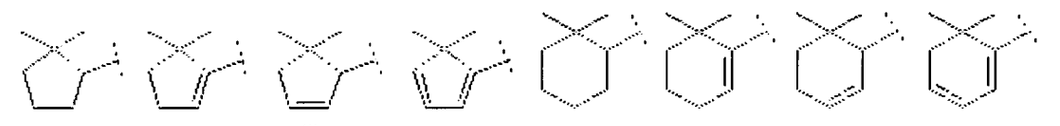
Los ejemplos del "anillo B del anillo espiro AB" son como sigue:



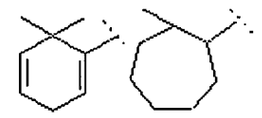
Se prefiere el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B5d, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B6d, anillo B6e o anillo B7a. Es más preferido el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c o anillo B7a. En otra realización de la presente invención, se prefiere el 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

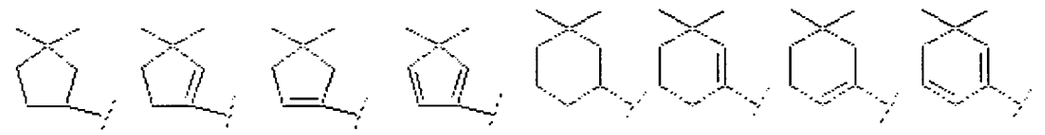
anillo espiro AB" son como sigue:



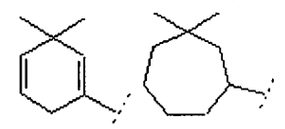
anillo B5aα, anillo B5bα, anillo B5cα, anillo B5dα, anillo B6aα, anillo B6bα, anillo B6cα, anillo B6dα,



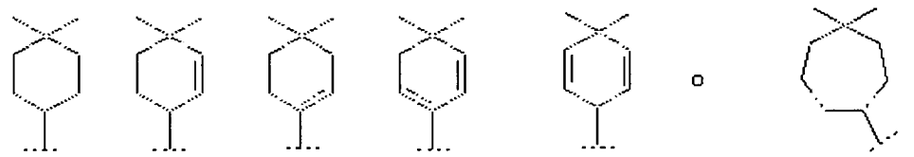
anillo B6eα, anillo B7aα,



anillo B5aβ, anillo B5bβ, anillo B5cβ, anillo B5dβ, anillo B6aβ, anillo B6bβ, anillo B6cβ, anillo B6dβ,

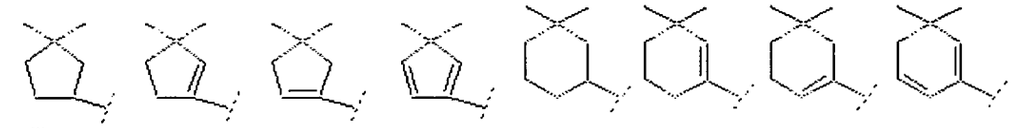


anillo B6eβ, anillo B7aβ,

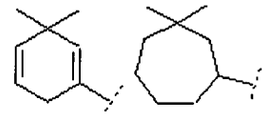


anillo B6aγ, anillo B6bγ, anillo B6cγ, anillo B6dγ, anillo B6eγ, o anillo B7aγ.

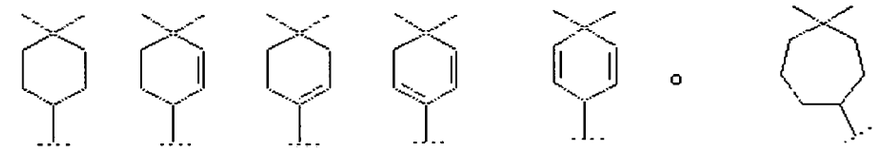
Se prefiere como sigue:



anilloB5aβ, anilloB5bβ, anilloB5cβ, anilloB5dβ, anilloB6aβ, anilloB6bβ, anilloB6cβ, anilloB6dβ,



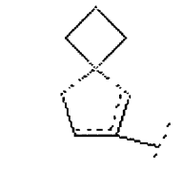
anilloB6eβ, anilloB7aβ,



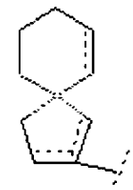
anilloB6aγ, anilloB6bγ, anilloB6cγ, anilloB6dγ, anilloB6eγ, anilloB7aγ.

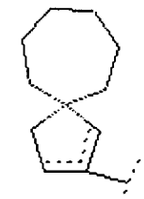
El anillo espiro AB es preferentemente como sigue:

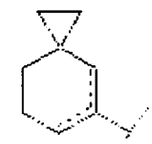

anillo A3aB5 β,

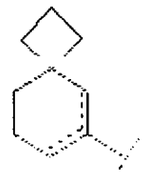

anillo A4aB5 β,

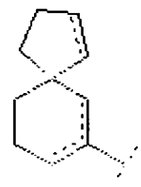

anillo A5B5 β,

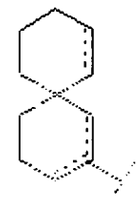

anillo A6B5 β,

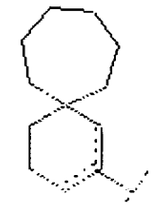

anillo A7aB5 β,

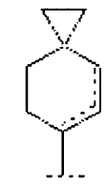

anillo A3aB6 β,


anillo A4aB6 β,

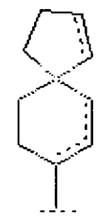

anillo A5B6 β,


anillo A6B6 β,

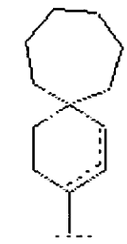

anillo A7aB6 β,

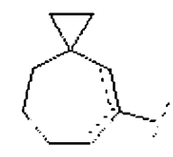

anillo A3aB6 γ,

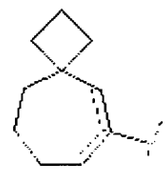

anillo A4aB6 γ,

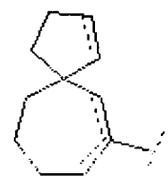

anillo A5B6 γ,

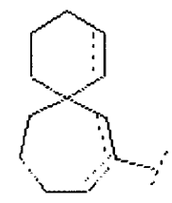

anillo A6B6 γ,

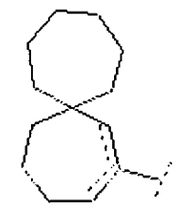

anillo A7aB6 γ,

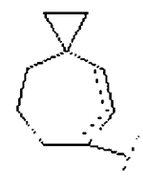

anillo A3aB7 β,


anillo A4aB7 β,

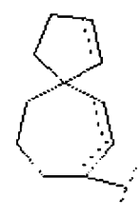

anillo A5B7 β,

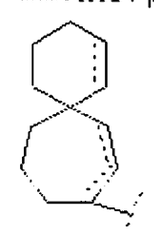

anillo A6B7 β,

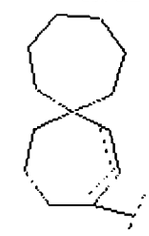

anillo A7aB7 β,


anillo A3aB7 γ,

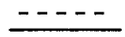

anillo A4aB7 γ,


anillo A5B7 γ,

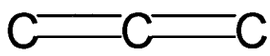

anillo A6B7 γ,


anillo A7aB7 γ

(donde el símbolo representado por lo siguiente:

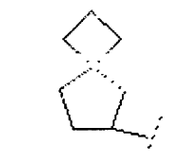


significa un enlace simple o un enlace doble con la salvedad de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:

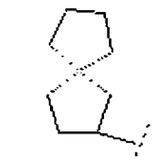


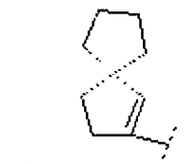
.)

Más preferentemente, el anillo espiro AB es representado por lo siguiente:

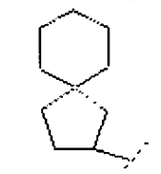

anillo$\underline{A}$4aB5aβ,

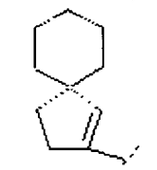

anillo$\underline{A}$4aB5bβ,

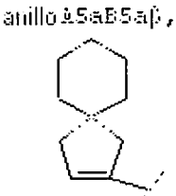

anillo$\underline{A}$5aB5aβ,

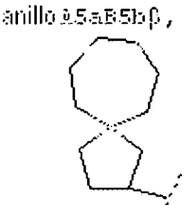

anillo$\underline{A}$5aB5bβ,

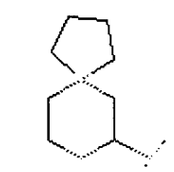

anillo$\underline{A}$5aB5cβ,

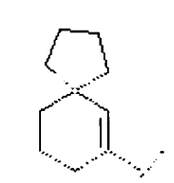

anillo$\underline{A}$6aB5aβ,

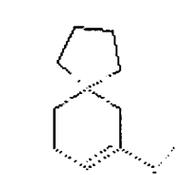

anillo$\underline{A}$6aB5bβ,

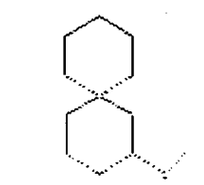

anillo$\underline{A}$6aB5cβ,

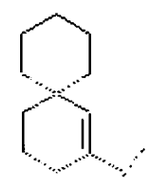

anillo$\underline{A}$7aB5aβ,

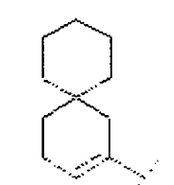

anillo$\underline{A}$5aB6aβ,

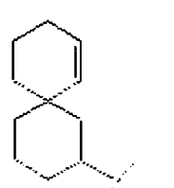

anillo$\underline{A}$5aB6bβ,

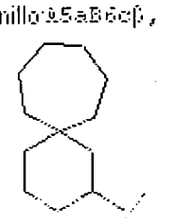

anillo$\underline{A}$5aB6cβ,

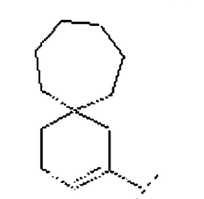

anillo$\underline{A}$6aB6aβ,

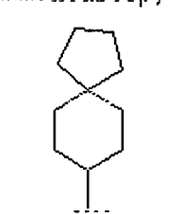

anillo$\underline{A}$6aB6bβ,

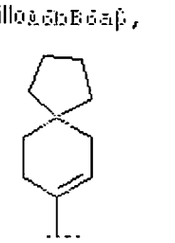

anillo$\underline{A}$6aB6cβ,

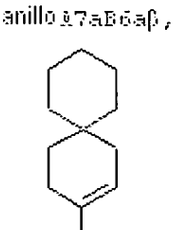

anillo$\underline{A}$6bB6aβ,


anillo$\underline{A}$7aB6aβ,

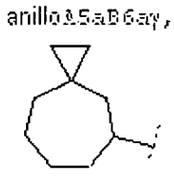

anillo$\underline{A}$7aB6cβ,


anillo$\underline{A}$5aB6aγ,


anillo$\underline{A}$5aB6cγ,


anillo$\underline{A}$6aB6cγ,

o


anillo$\underline{A}$3aB7aβ,

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.

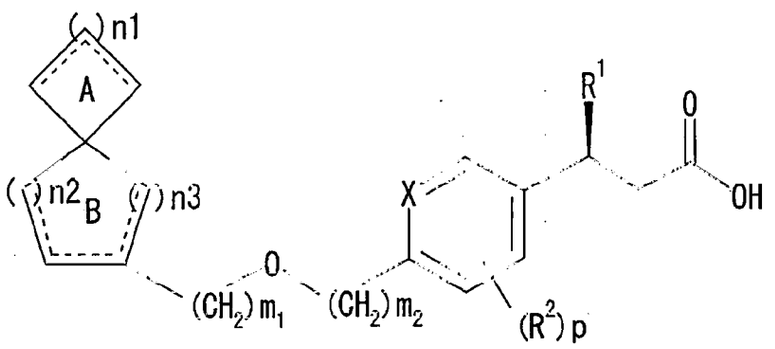
p es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1, más preferentemente 0.

Preferentemente, X es un átomo de carbono.

Preferentemente, m1 es 0 o 1, más preferentemente 1.

Preferentemente, m2 es 0.

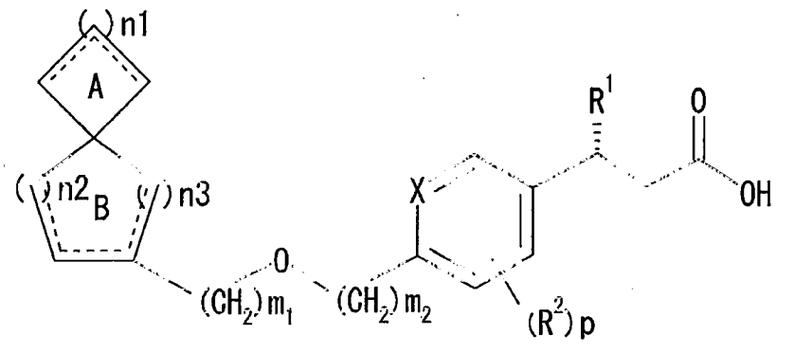
Preferentemente, la fórmula general [Ia] es la siguiente:



[Ia—2]

(donde cada símbolo es lo definido con anterioridad).

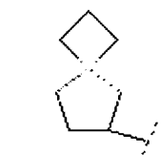
En forma similar, se prefiere



[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:



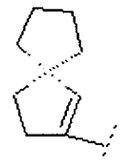
anillo$_{A4aB5a}$ β,



anillo$_{A4aB5b}$ β,



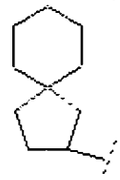
anillo$_{A5aB5a}$ β,



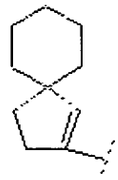
anillo$_{A5aB5b}$ β,



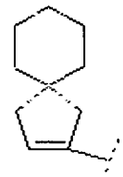
anillo$_{A5aB5c}$ β,



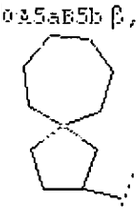
anillo$_{A6aB5a}$ β,



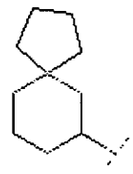
anillo$_{A6aB5b}$ β,



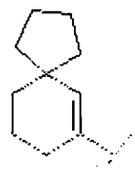
anillo$_{A6aB5c}$ β,



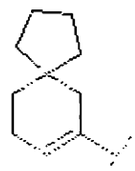
anillo$_{A7aB5a}$ β,



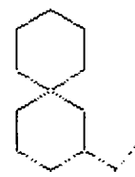
anillo$_{A5aB6a}$ β,



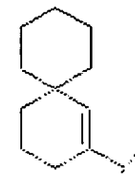
anillo$_{A5aB6b}$ β,



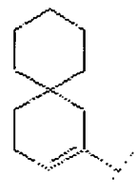
anillo$_{A5aB6c}$ β,



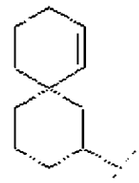
anillo$_{A6aB6a}$ β,



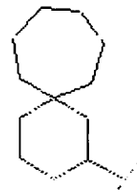
anillo$_{A6aB6b}$ β,



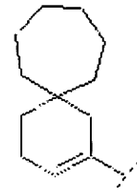
anillo$_{A6aB6c}$ β,



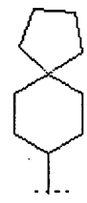
anillo$_{A6bB6a}$ β,



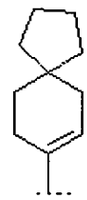
anillo$_{A7aB6a}$ β,



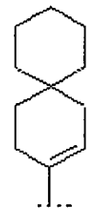
anillo$_{A7aB6c}$ β,



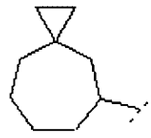
anillo$_{A5aB6a}$ γ,



anillo$_{A5aB6c}$ γ,



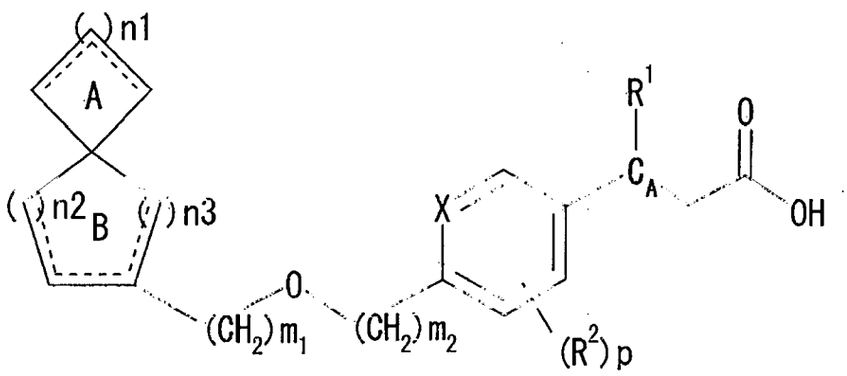
anillo$_{A6aB6c}$ γ,



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):

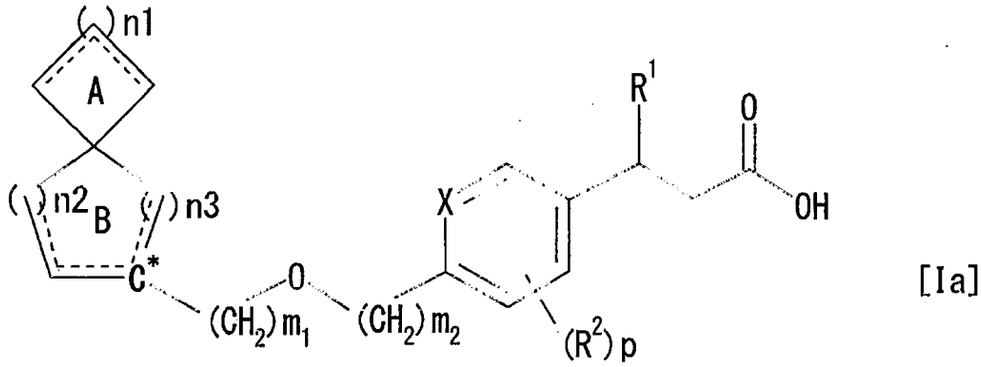


[Ia]

(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,

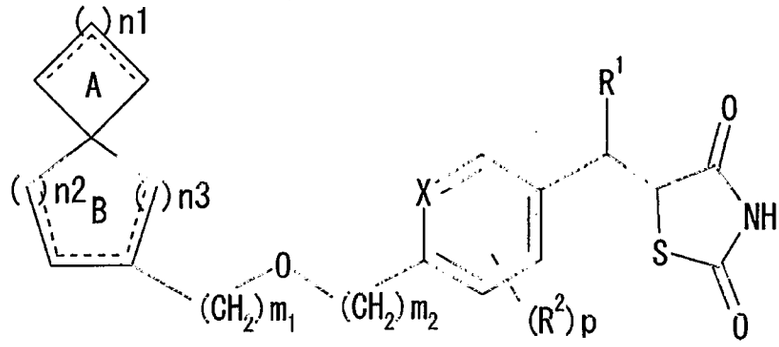
un grupo benzoilo, 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo o un grupo fumarilo. También se incluye una sal de sodio de un grupo 3-carboxibenzoilo o 2-carboxietilcarbonilo, etc.

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.

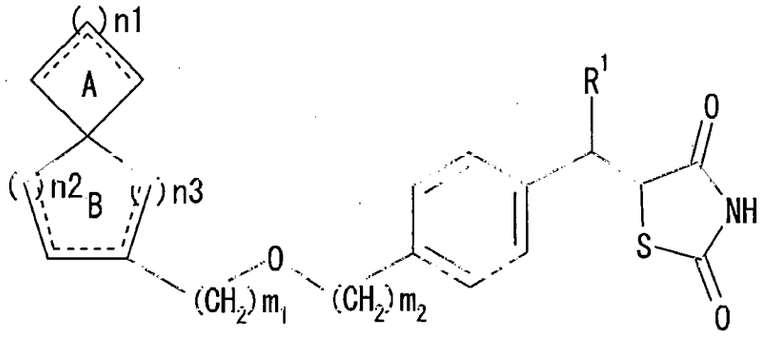
En la presente invención, el compuesto espiro representado por la siguiente fórmula general [IIa] o [II], una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato del mismo exhibe el mismo efecto que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal aceptable para uso farmacéutico o un 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.

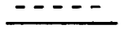
Se explicará a continuación un método representativo para preparar el compuesto de la presente invención, sin implicar limitación alguna a la presente invención. Se comprenderá que el compuesto de la presente invención puede prepararse de acuerdo con un método conocido per se. Luego de la preparación 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:



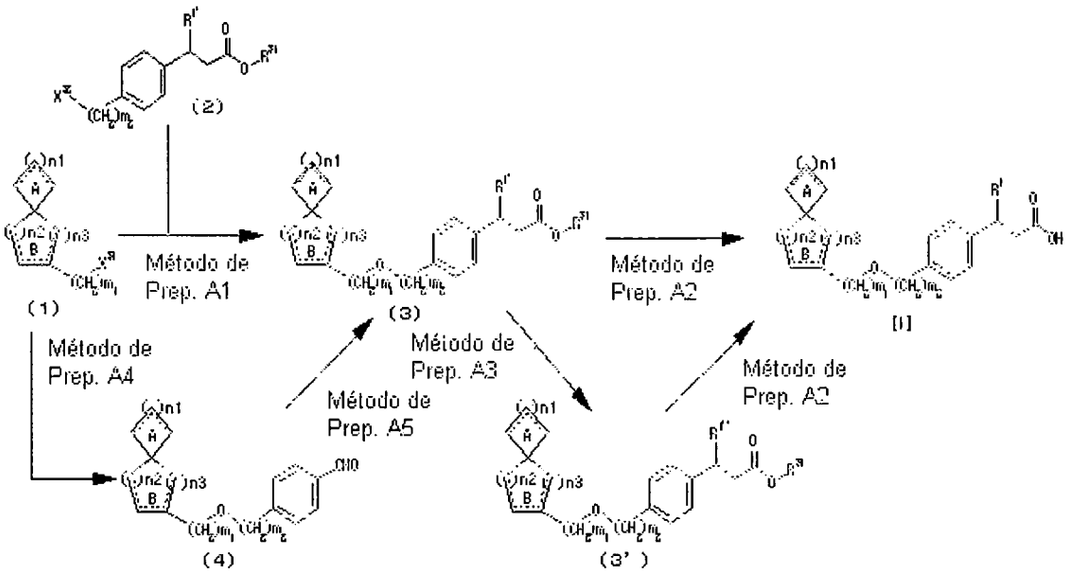
significa un enlace simple o un enlace doble con la salvedad de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:



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.

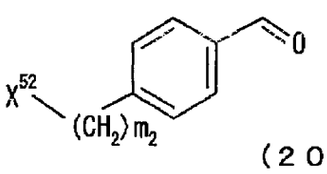
Preferentemente, el agente de azidación es azida de sodio. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetonitrilo.

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):



(20)

(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

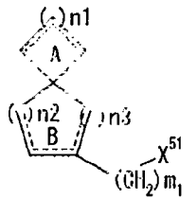
Un intermediario de éster α,β-no saturado puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (4) con un reactivo de

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.

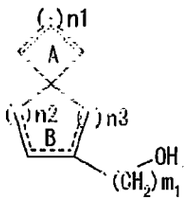
Paso 2

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.

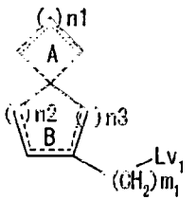
Método de preparación B



(1)



(1a)

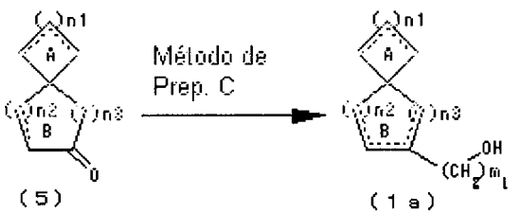


(1b)

(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.

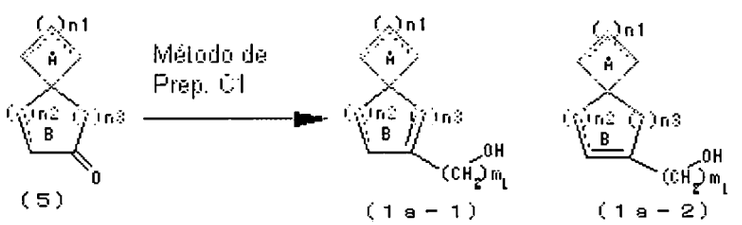
Método de preparación C



(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

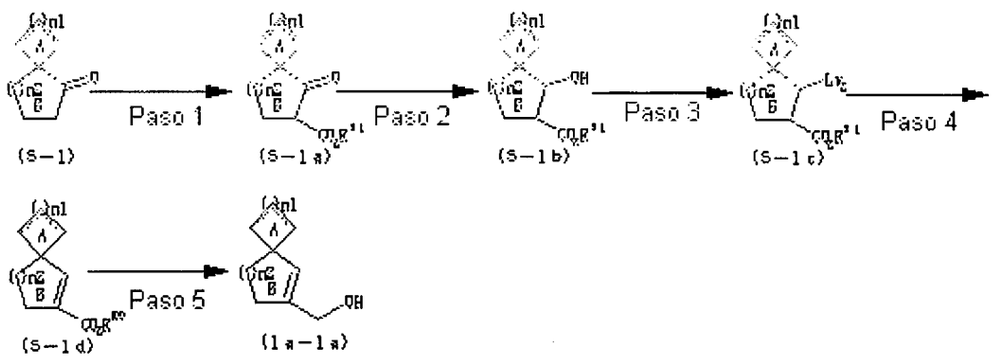


(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

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

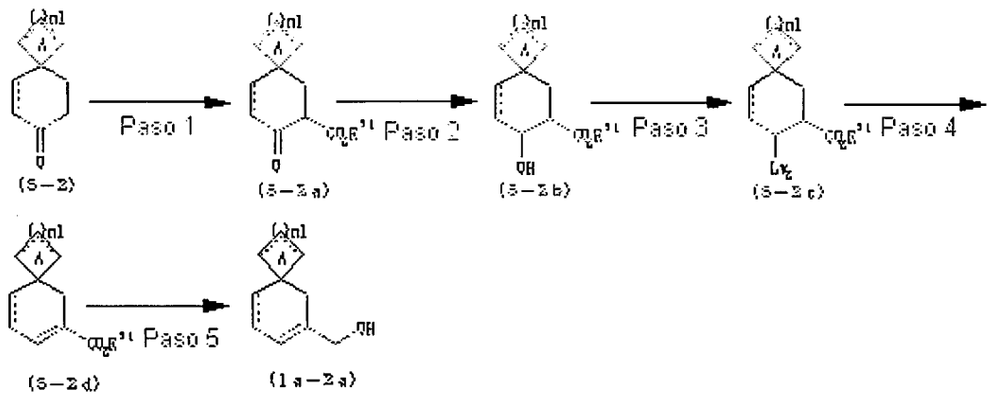
El Compuesto (5-1d) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-1c) en un solvente bajo condición básica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, la base es una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter 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,

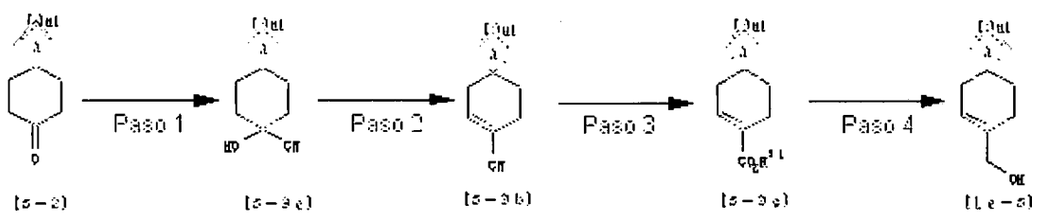
la base es una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Preferentemente, el solvente es un solvente de éter tal como tetrahidrofurano.

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

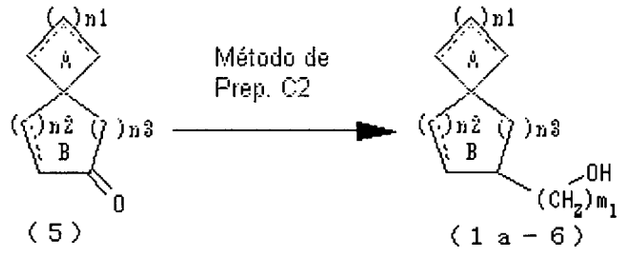
El Compuesto (5-3c) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (5-3b) en un solvente bajo condición acídica a temperatura ambiente o con calentamiento. Preferentemente, el ácido es ácido sulfúrico concentrado. Preferentemente,

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) (1a-6)

(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

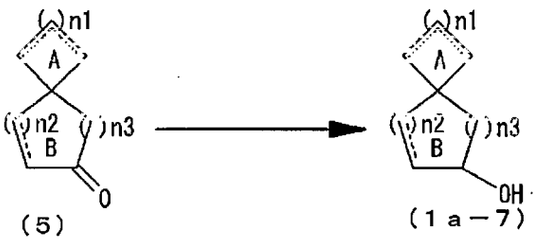
Los ejemplos del Método de preparación C2 se muestran en los Métodos de preparación C2-1 a C2-3 a continuación.

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)):

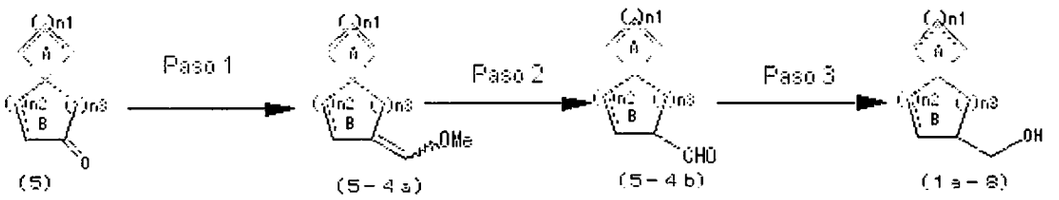


(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

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

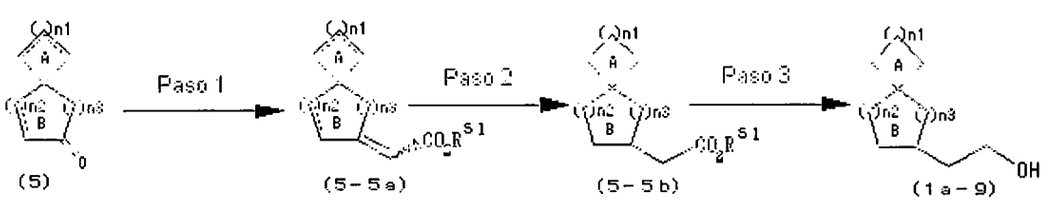
una solución diluida acuosa de ácido clorhídrico. Preferentemente, el solvente es un solvente polar tal como acetonitrilo.

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

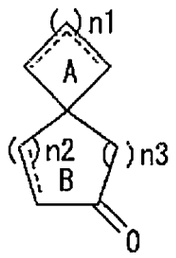
El Compuesto (5-5b) puede obtenerse mediante la reducción del Compuesto anterior (5-5a) en un solvente a temperatura ambiente. Preferentemente, el método de reducción es hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es paladio-carbono. Preferentemente, el solvente 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)

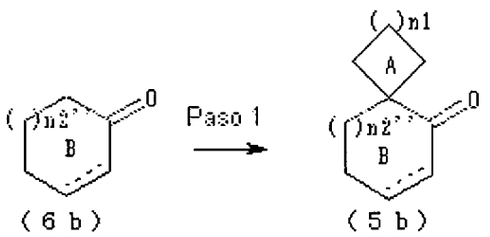
(donde los símbolos son lo definido con anterioridad).

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



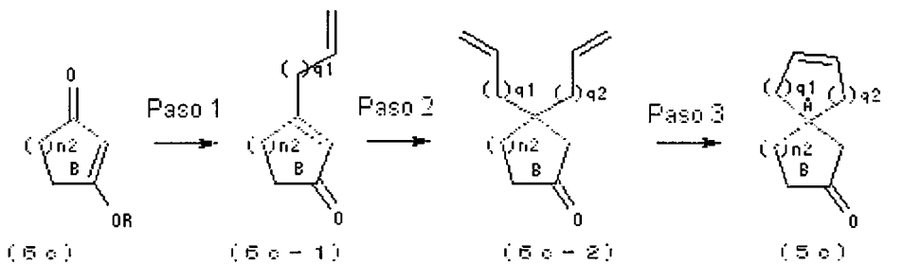
(6 b) (5 b)

(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.

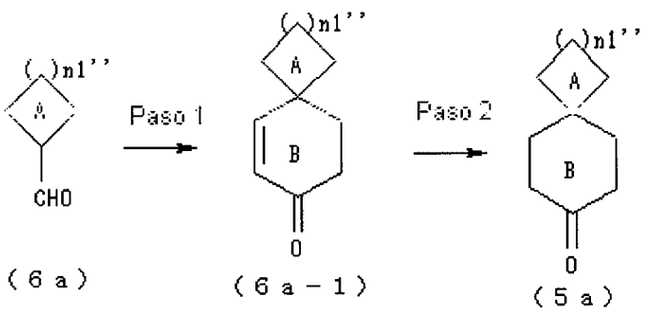
Paso 3

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]dicloro(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.)

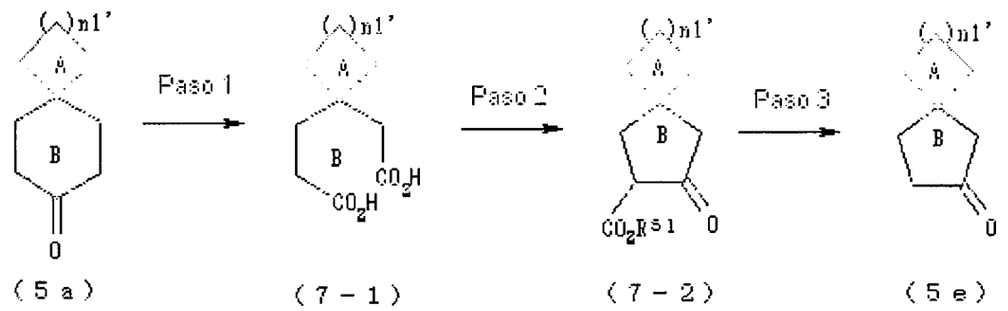
Paso 1

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

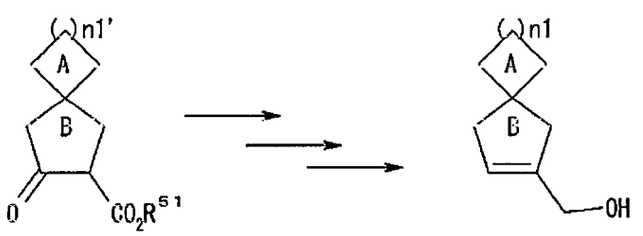
El Compuesto (7-2) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (7-1) en un solvente en presencia de un agente alquilante bajo condición básica a temperatura ambiente o con

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.

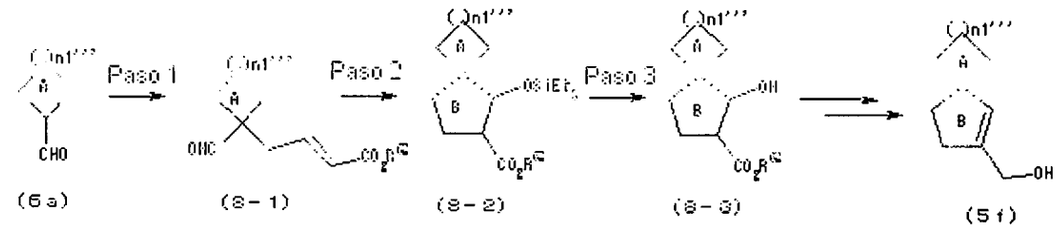
Mientras tanto, el Compuesto (1a-3) donde n1 es 2, 3 o 4, puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (7-2) obtenido con anterioridad en igual forma a la del Método de preparación C1-1 Pasos 2 a 5.



(7-2) (1a-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.

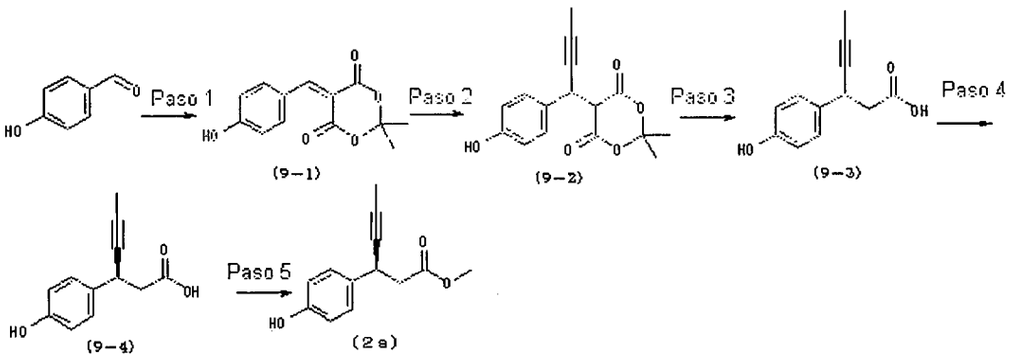
El Compuesto (5f) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (8-3) obtenido con anterioridad en igual forma a la del Método de preparación C1-1 Paso 3 a Paso 5.

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.

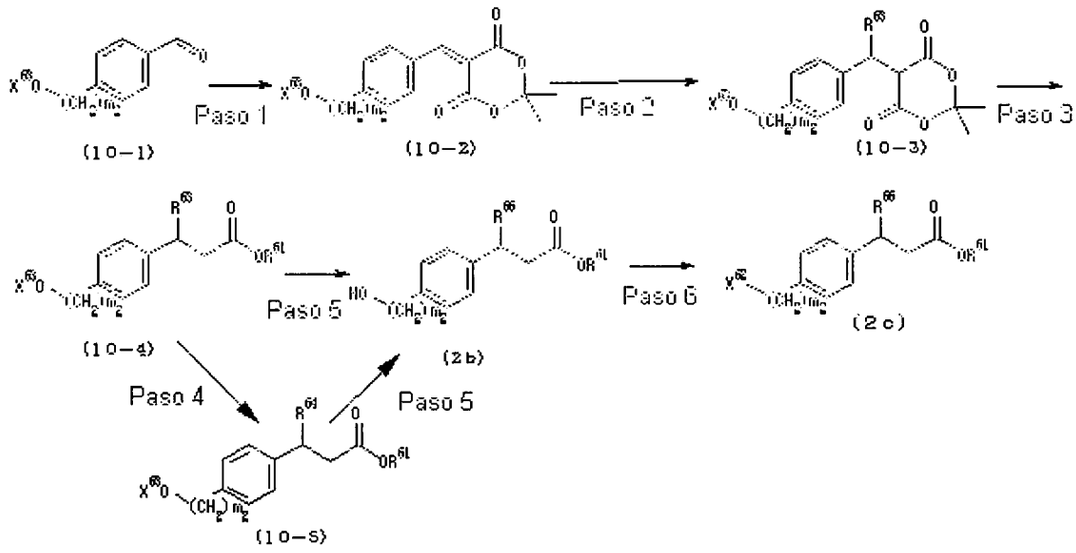
El Compuesto (2a) que es un racemato, puede obtenerse a partir del Compuesto (9-3) llevando a cabo este Paso.

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

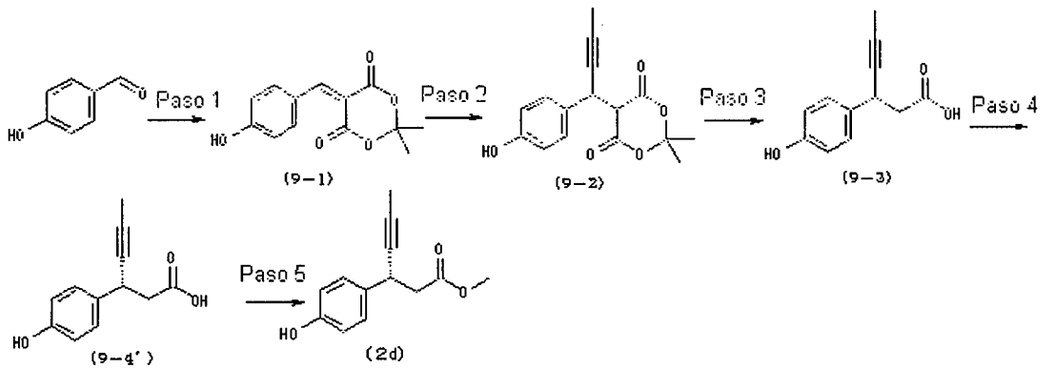
El Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo aldehído puede obtenerse mediante la oxidación en dos pasos del Compuesto (10-5) donde R^{54} es un grupo alquenilo C_2-C_6 en un solvente en presencia de una base a temperatura ambiente. Preferentemente, la base es 2,6-lutidina. Preferentemente, el oxidante 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

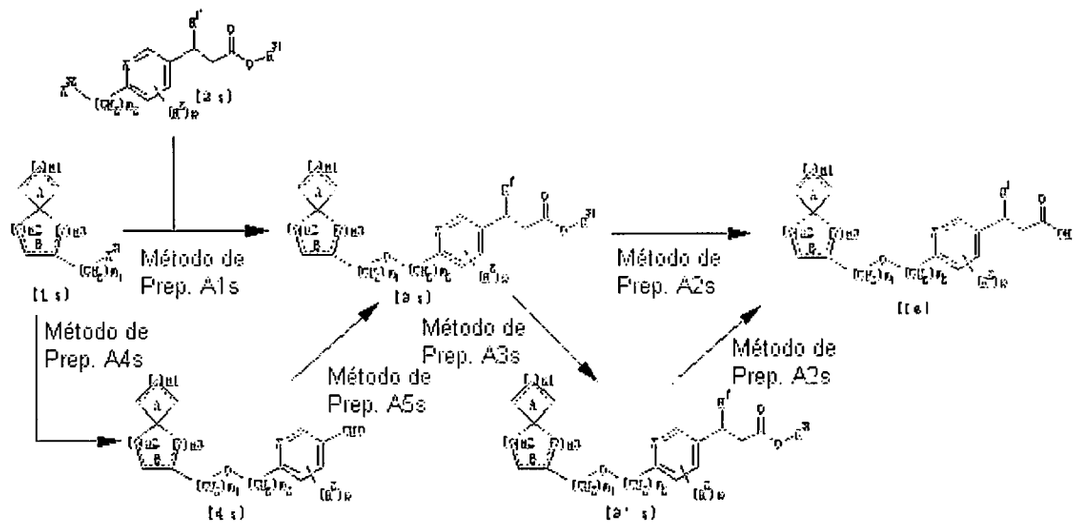


El Compuesto (9-4') o Compuesto (2d) puede obtenerse mediante la misma reacción del Método de preparación E1-1 utilizando (1R,2S)-1-amino-2-indanol o (R)-α-metilbencilamina como un compuesto ópticamente activo básico en el Paso 4.

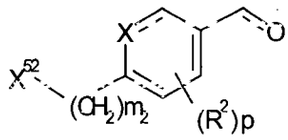
El método de preparación de un compuesto representado por

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

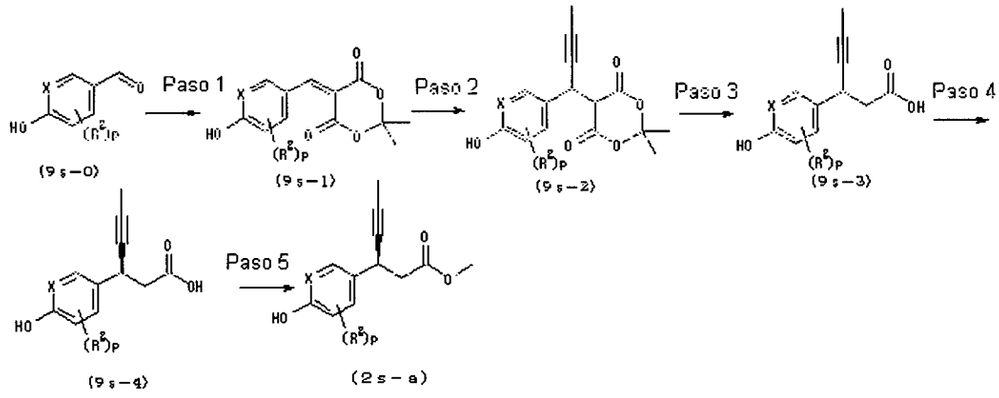
El Compuesto (3s) donde X en la fórmula general [Ia] es un átomo de nitrógeno, puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (1s) donde X^{51} es un grupo hidroxi y el Compuesto (2s) donde m_2 es 0 y X^{52} es un átomo de bromo o un átomo de yodo, en un solvente en presencia de una base y un aditivo 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).

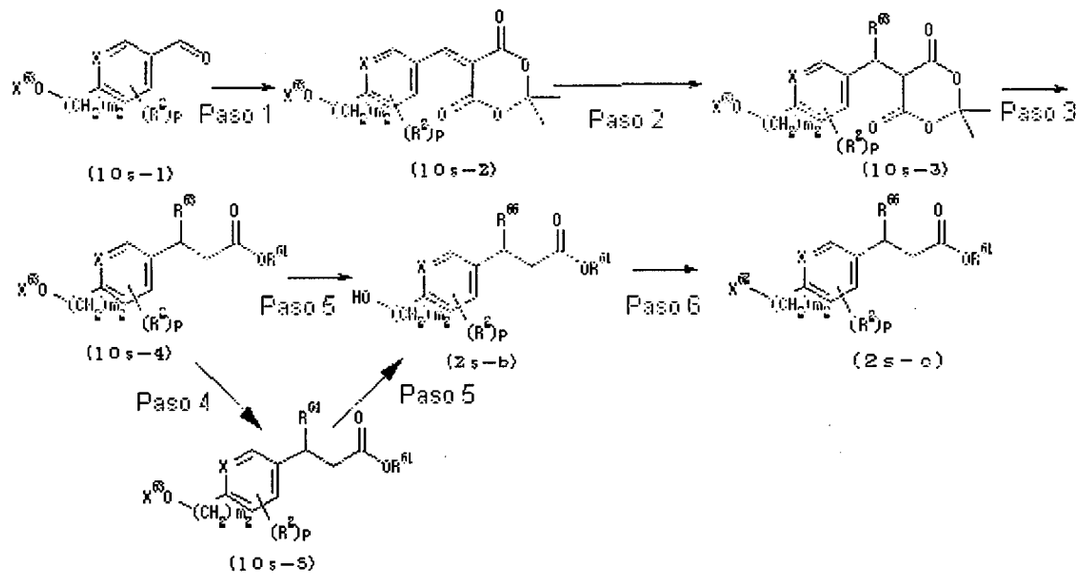
Los ejemplos del Método de preparación Es se muestran en los Métodos de preparación Es1 a Es3 a continuación.

Método de preparación Es1



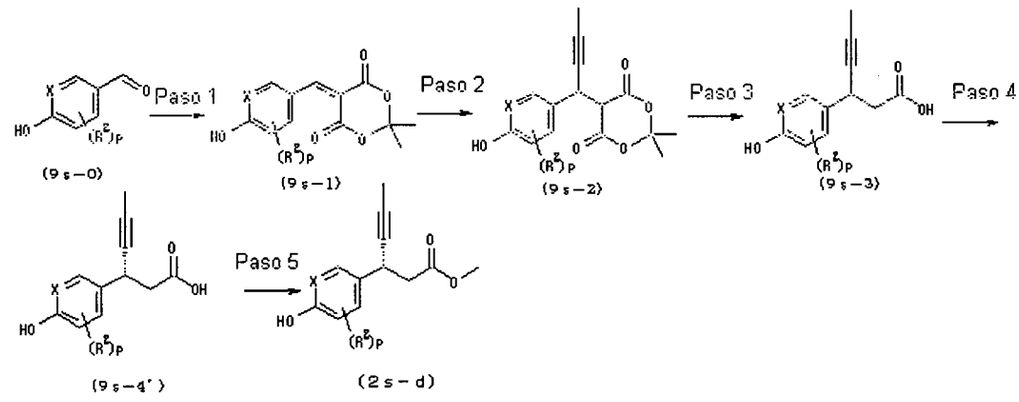
(donde los símbolos son lo definido con anterioridad.)

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

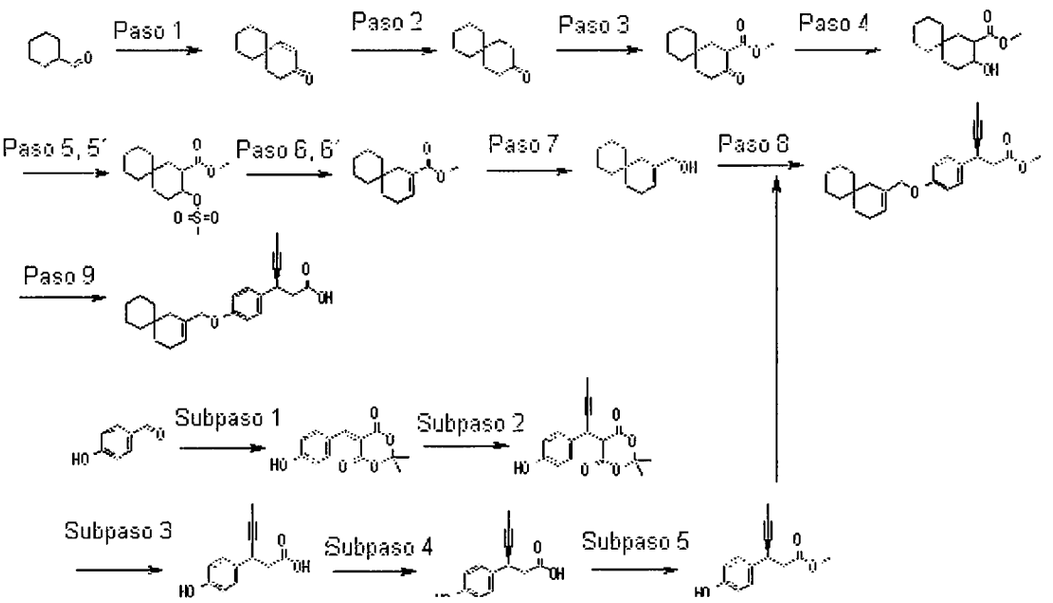
El método de preparación para el compuesto de la presente invención se explicará a continuación en detalle con ejemplos provistos, pero sin limitar a la presente invención a los

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

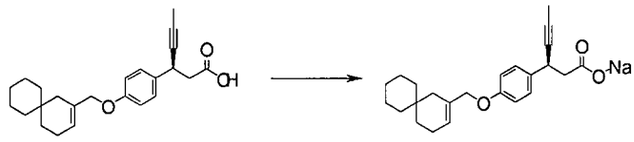
A una solución de ácido

(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.

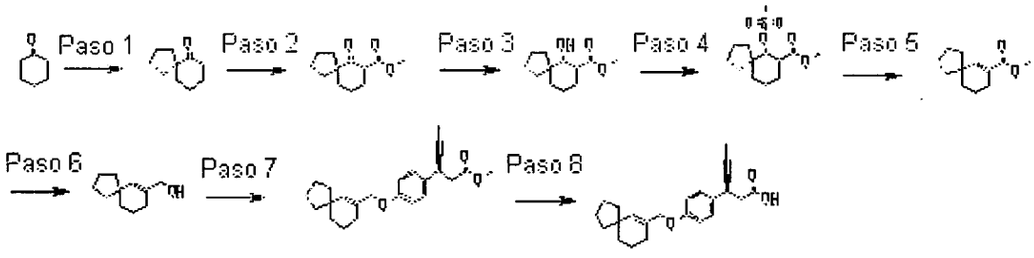
Ejemplo 6

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).

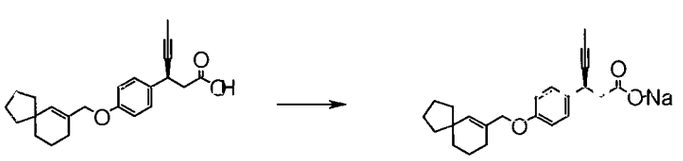
Paso 8

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-in oico (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-in oico



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.

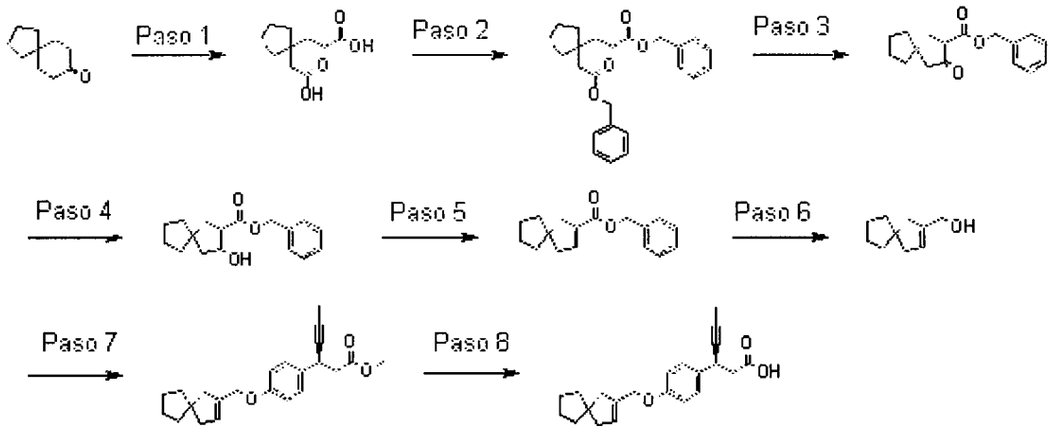
Ejemplo 10

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-inoico



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(1 H,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-inoico (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-inoico (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.

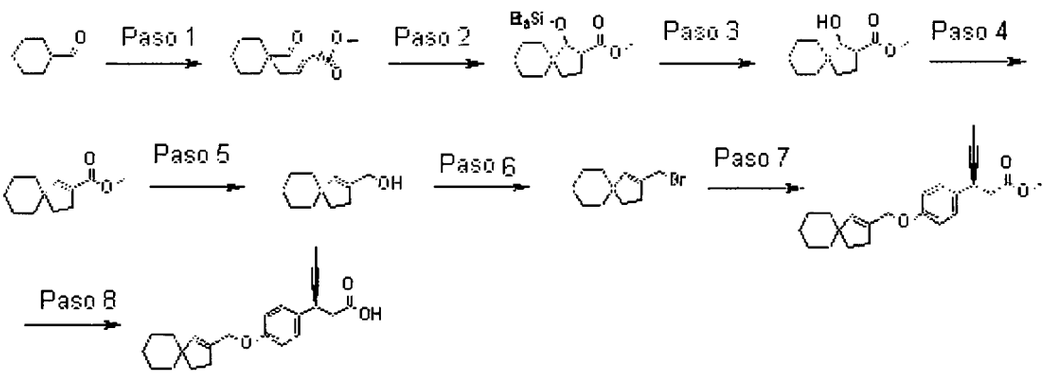
Ejemplo 14

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-inoico (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),4,5 2(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-in oico (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-in oico (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-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 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.

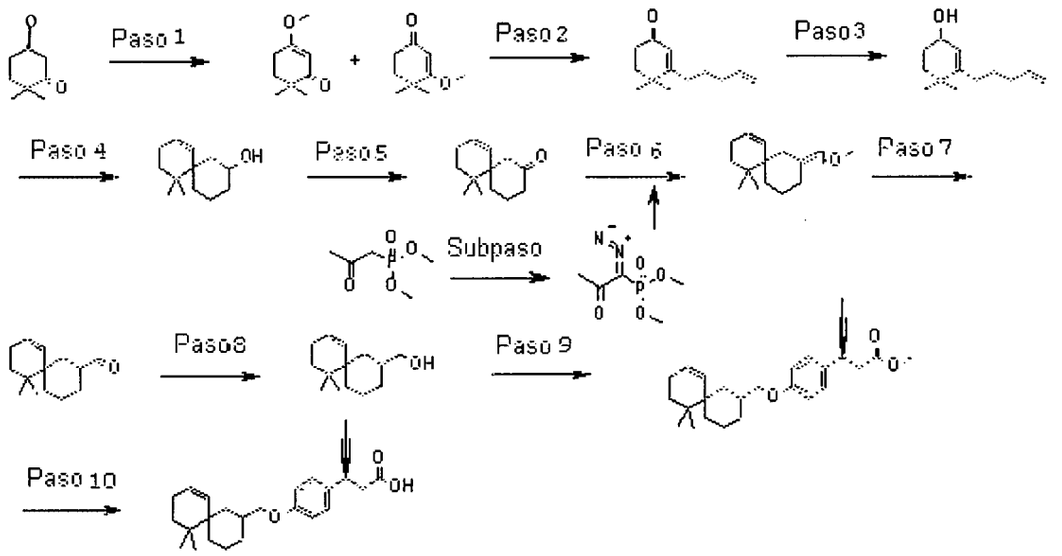
Ejemplo 18

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).

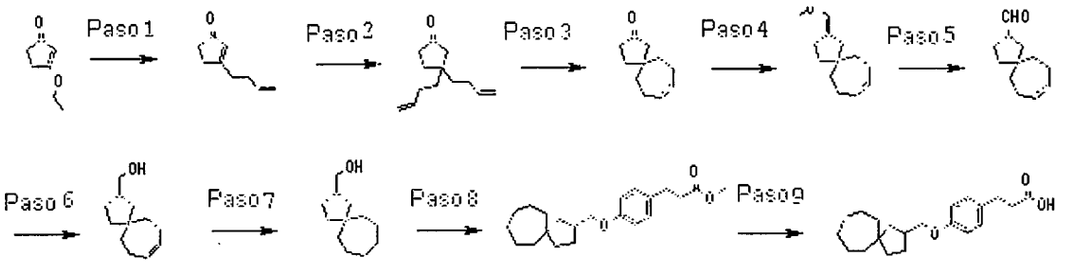
Ejemplo 20

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).

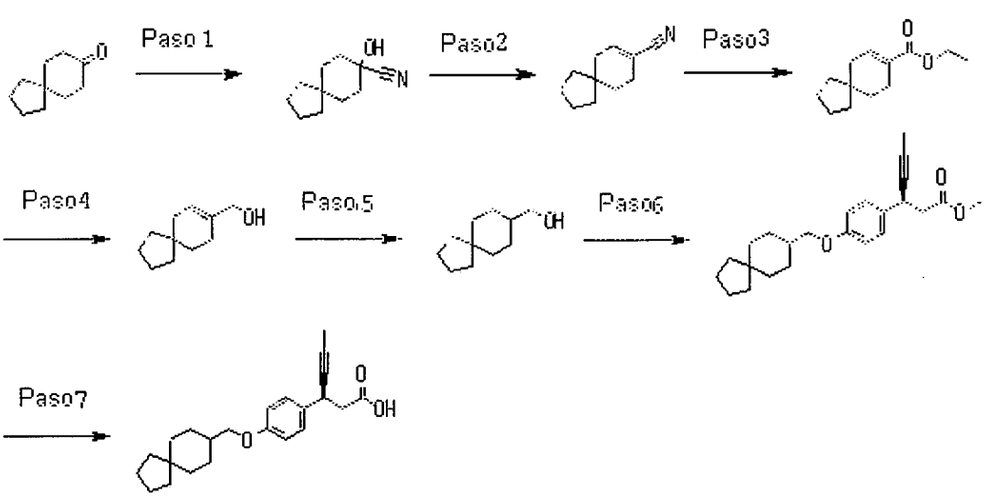
Paso 9

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.

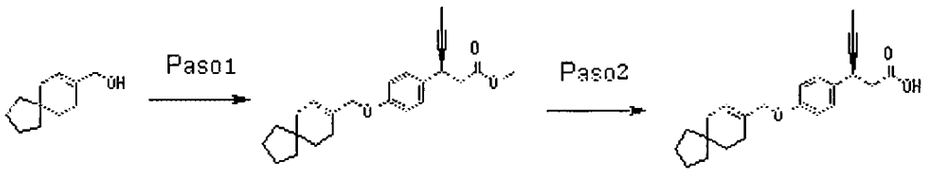
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,12-1,02(4H,m),1,26-1,21(4H,m),1,42-1,39(7H,m),1,57-1,51(2H,m),1,68-1,65(2H,m),3,47(2H,brs).

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).

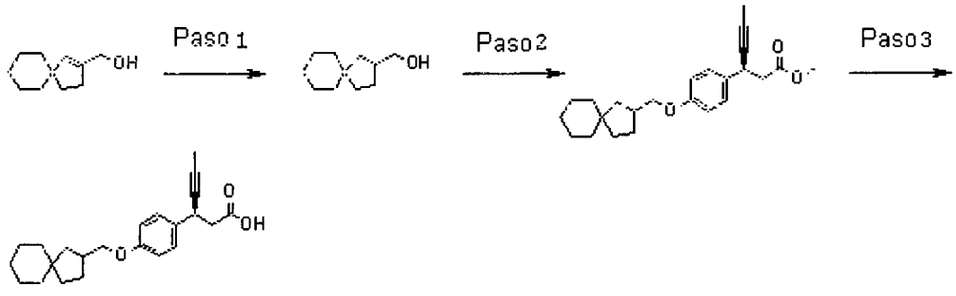
Paso 2

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.

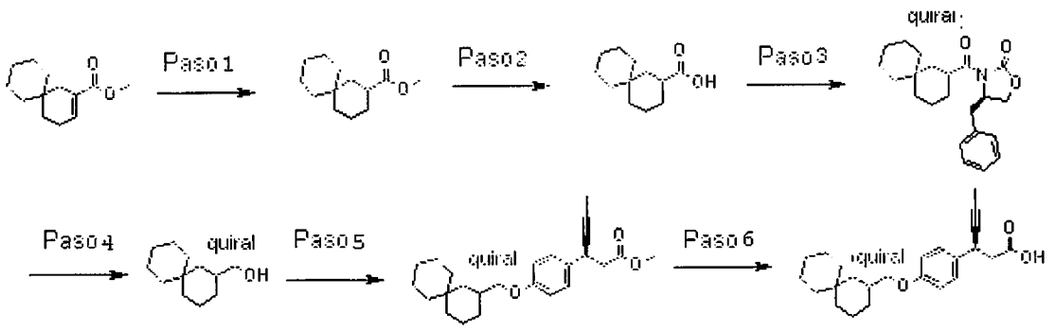
Ejemplo 31

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):

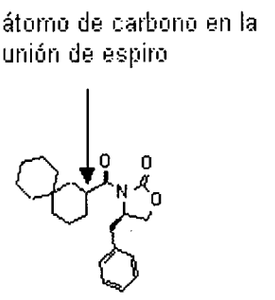
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:0,98-1,06(1H,m),1,12-1,29(3H,m),1,38-1,63(11H,m),1,70(1H,d,J=13,2Hz),1,78-1,85(1H,m),1,92(1H,dd,J=12,6,2,2Hz),2,79(1H,dd,J=13,4,9,5Hz),3,26(1H,dd,J=13,4,3,2Hz),3,67-3,75(1H,m),4,14-4,23(2H,m),4,65-4,71(1H,m),7,22-7,37(5H,m).

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.

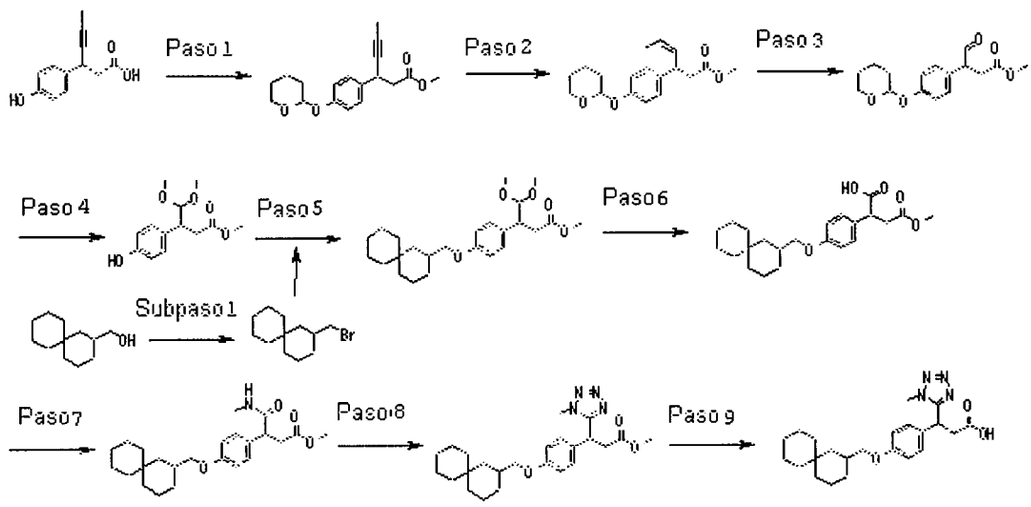
Ejemplo 39

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

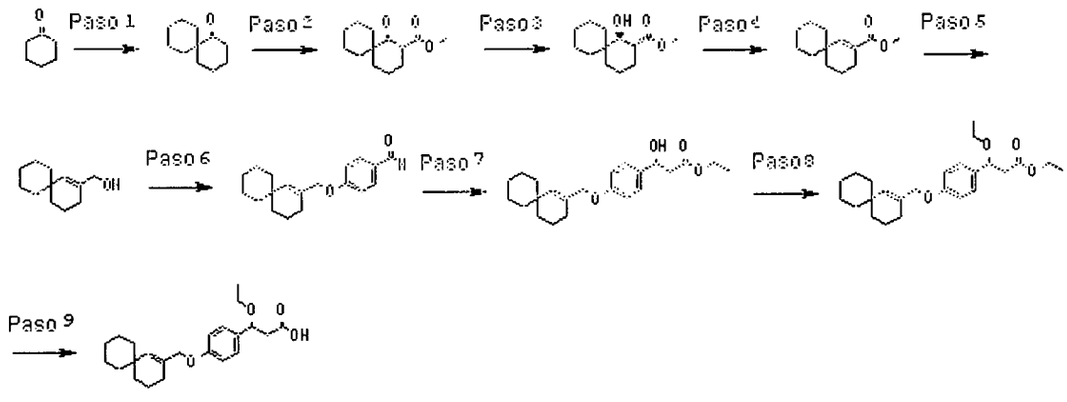
A una solución de espiro[5.5]undec-2-ilmetanol (0,65 g) obtenido en igual forma a la del Paso 1 del Ejemplo 26 a partir de espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol obtenido en igual forma a la del Paso 7 del Ejemplo 1, en cloroformo (10 ml) se agregaron sucesivamente trifenilfosfina (1,12 g) y N-bromosuccinimida (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).

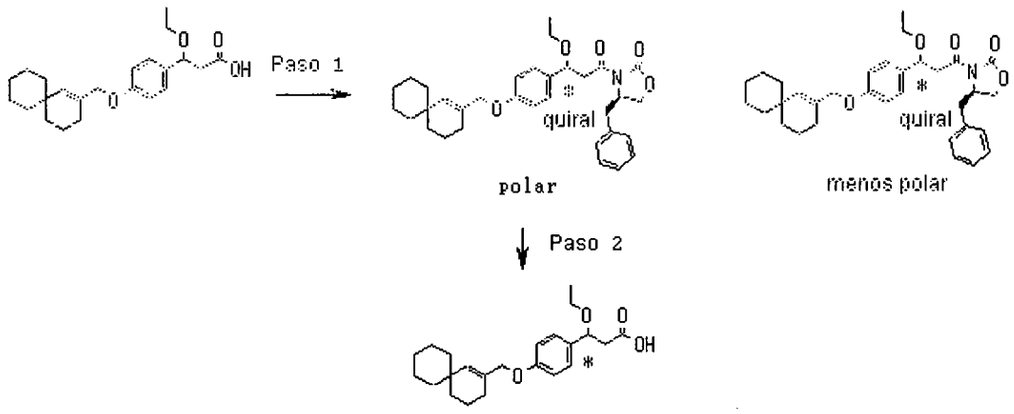
Paso 9

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.

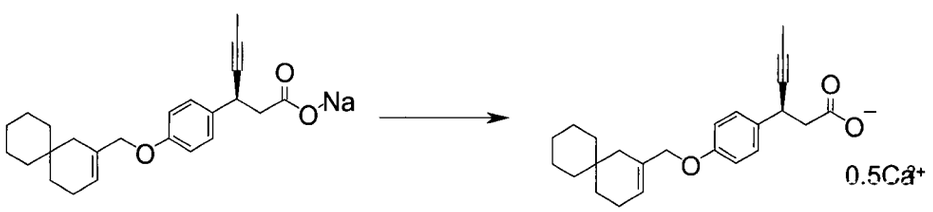
Ejemplos 45 a 89

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

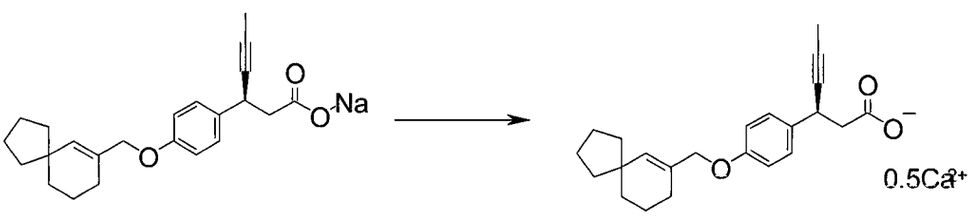
Preparación de la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



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

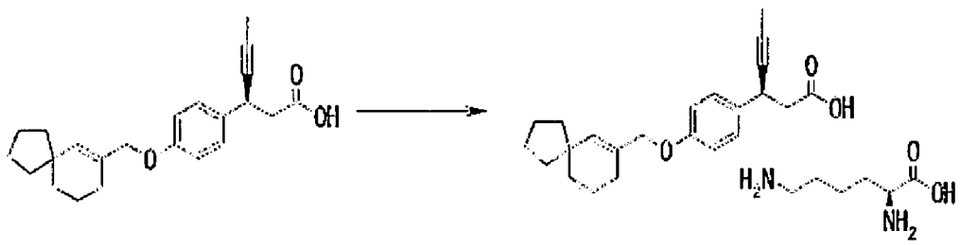
Preparación de la sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



A una solución de la sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (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-inoico (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

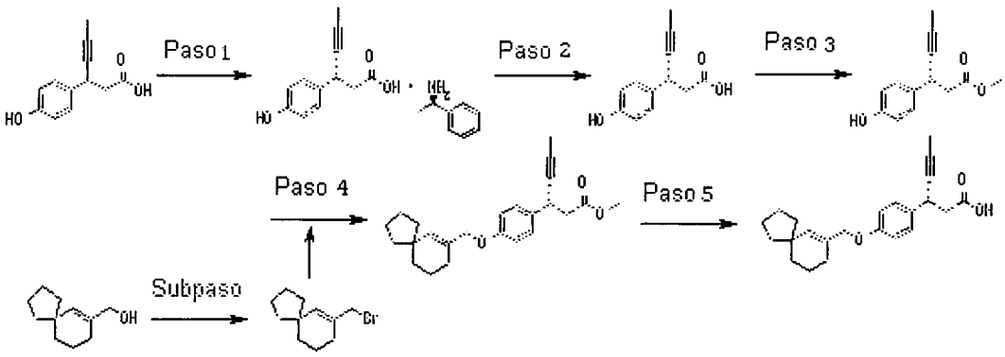


A una solución del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82,5 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 7 en 2-propanol (1,75 ml) se agregó una solución de L-lisina (32,5 mg) en agua (0,14 ml) a 60°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas y luego se agitó a temperatura 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-inoico (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

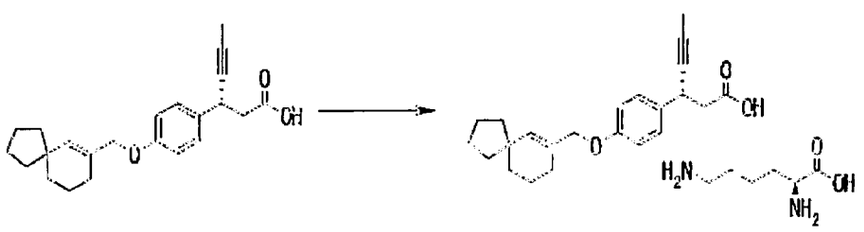
A una solución de espiro[4.5]dec-6-ene-7-metanol (21.1 g) obtenido en igual forma a la del Paso 6 del Ejemplo 7 en

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

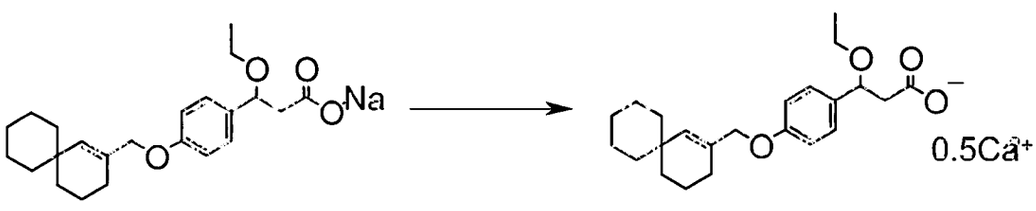
Preparación de la sal L-lisina del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



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

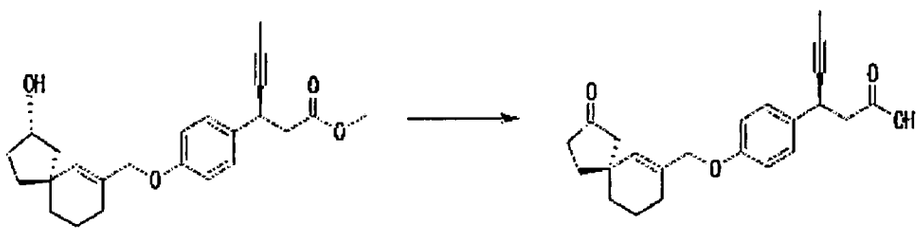


A una solución de la sal de sodio del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil

]-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

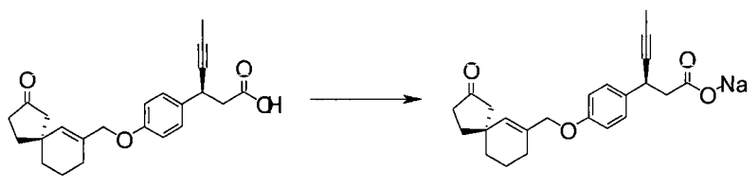


En igual forma que en el Ejemplo 102, ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fen il]-hex-4-inoico (40 mg) se obtuvo a partir de metil éster

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

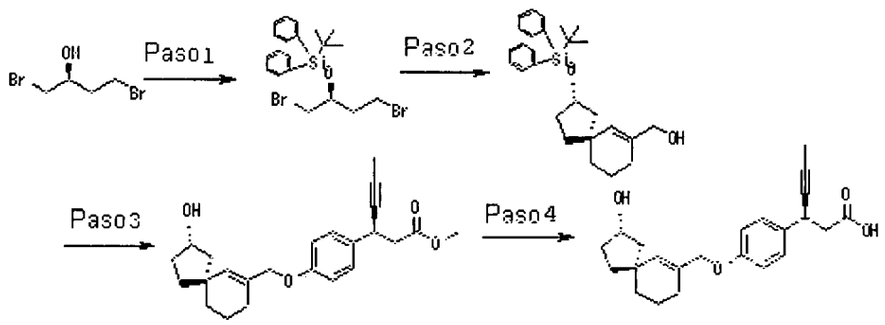


A una solución del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 96 en un solvente mixto de etanol(5 ml)-agua(1 ml) se agregó gota a gota una solución acuosa 0,1N de hidróxido de sodio (2,13 ml) a -10°C, seguido por agitación 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.

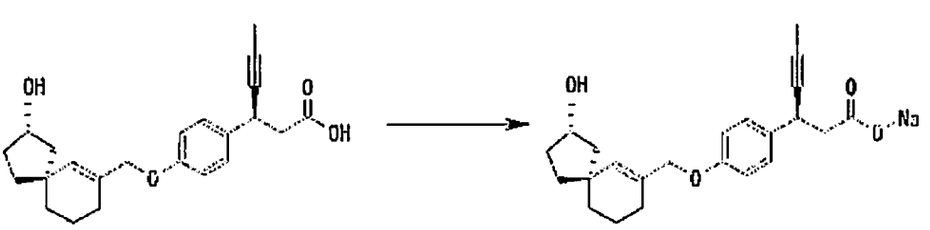
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,38-1,78(9H,m),1,83(3H,d,J=2,3Hz),1,89(1H,dd,J=13,8,5,4Hz),1,98-2,07(3H,m),2,66(1H,dd,J=15,1,7,0Hz),2,76(1H,dd,J=15,1,8,3Hz),3,67(3H,s),4,03-4,09(1H,m),4,32(2H,s),4,38-4,44(1H,m),5,56(1H,s),6,86(2H,d,J=8,6Hz),7,27(2H,d,J=8,6Hz).

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

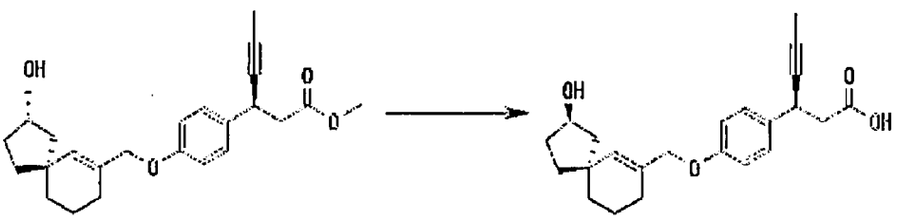


En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 98.

Ejemplo 100

Preparación del ácido

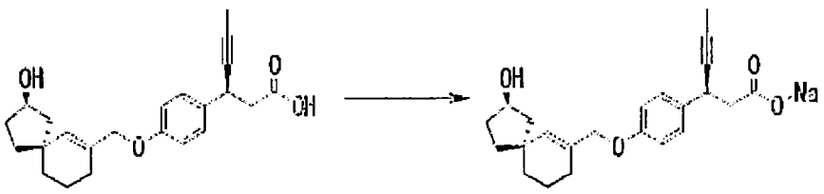
(3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



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

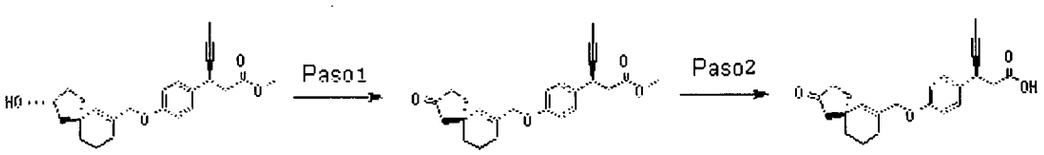
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



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).

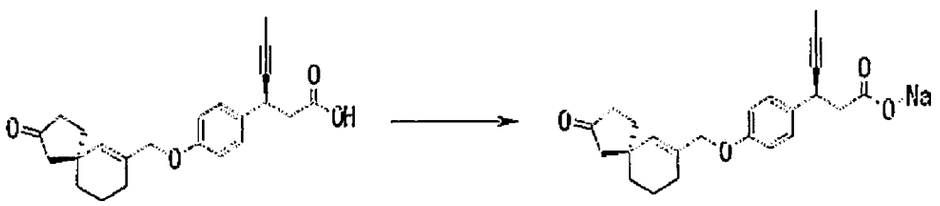
Paso 2

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.

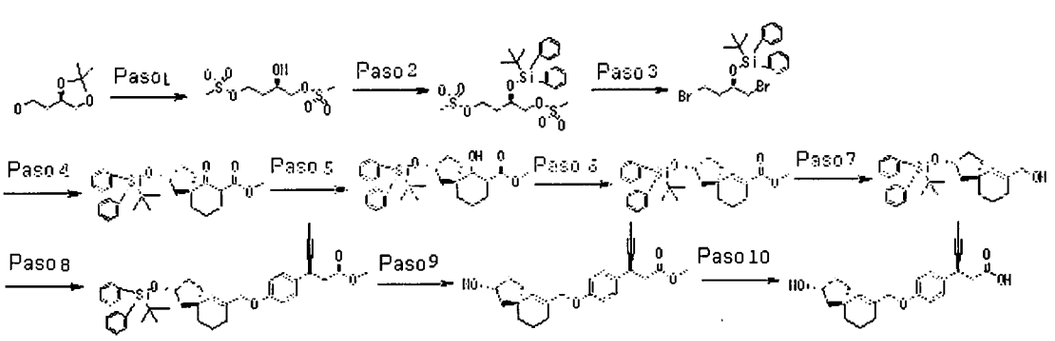
Ejemplo 103

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-ilmeto xi)-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),1,65-1,7 1(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).

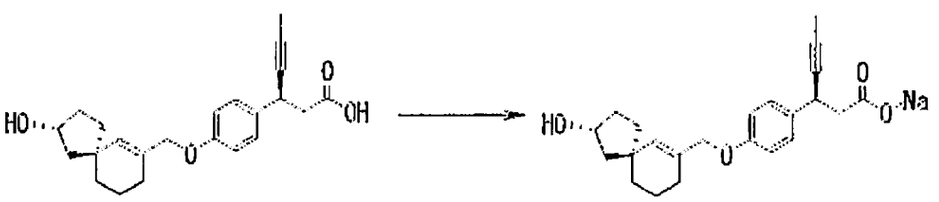
Paso 10

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-ilmetoxi)-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

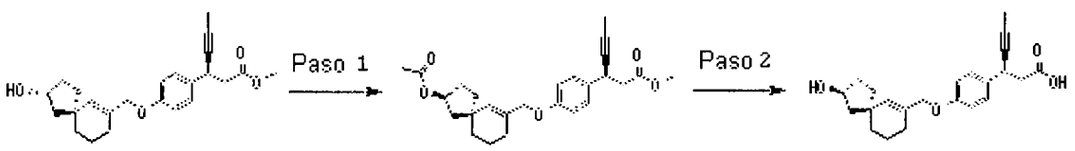
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 104.

Ejemplo 106

Preparación del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-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).

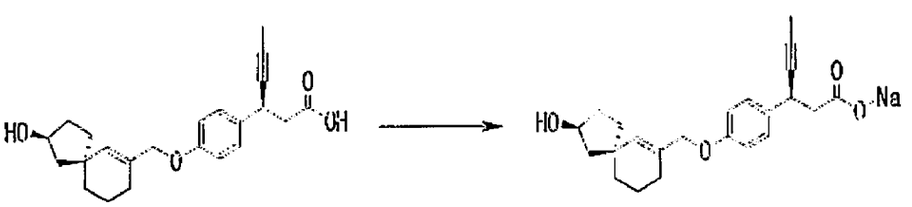
Paso 2

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

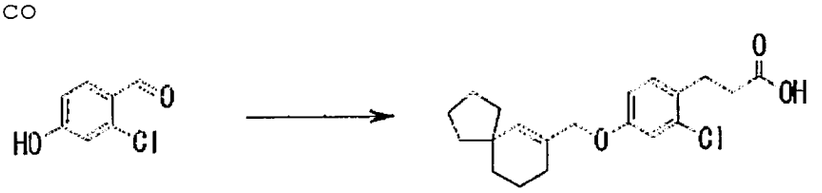
Preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmeto xi)-fenil]-hex-4-inoico



En igual forma que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 106.

Ejemplo 108

Preparación del ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-prop ionico

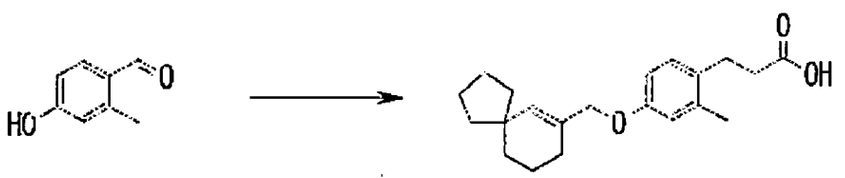


En igual forma a la de los Pasos 2 y 4 a 6 del Ejemplo

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

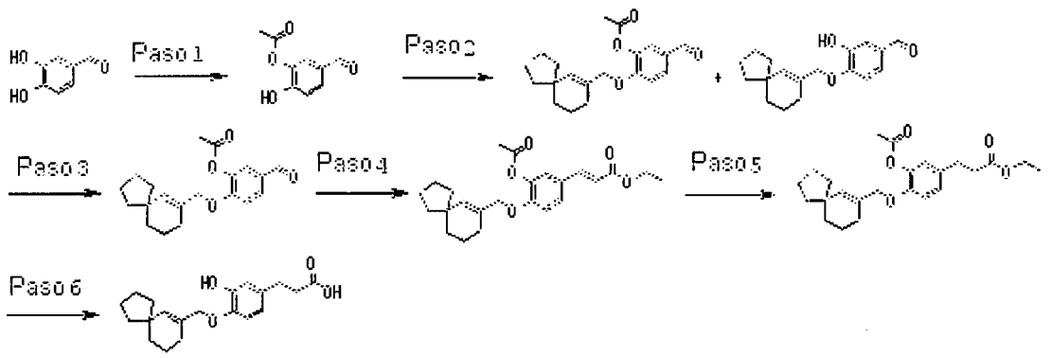
Preparación del ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propionico



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).

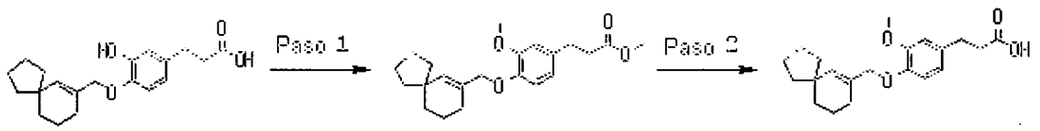
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24(3H,t,J=7,2Hz),1,44-1,51(6H,m),1,62-1,68(6H,m),1,99(2H,t,J=5,8Hz),2,30(3H,s),2,59(2H,t,J=7,8Hz),2,89(2H,t,J=7,8Hz),4,13(2H,q,J=7,1Hz),4,35(2H,s),5,56(1H,s),6,89(2H,t,J=4,1Hz),7,00(1H,dd,J=8,4,2,1Hz).

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).

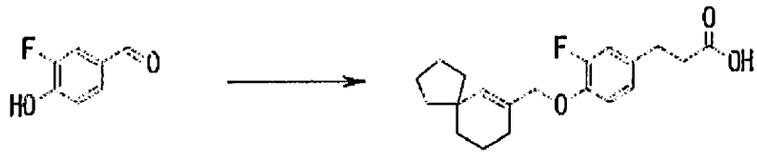
Paso 2

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

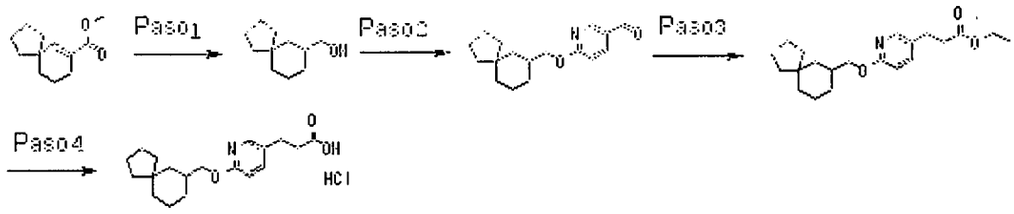
pionico



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).

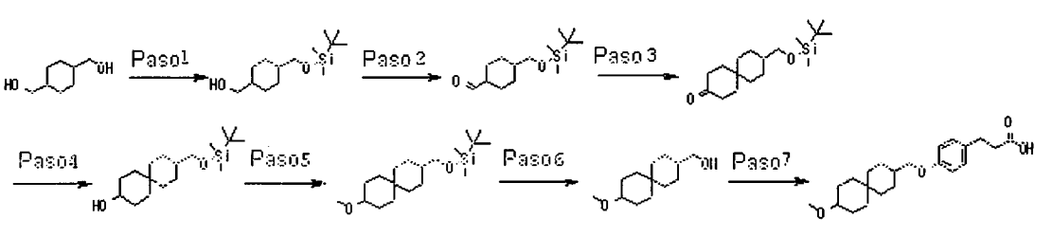
Paso 4

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).

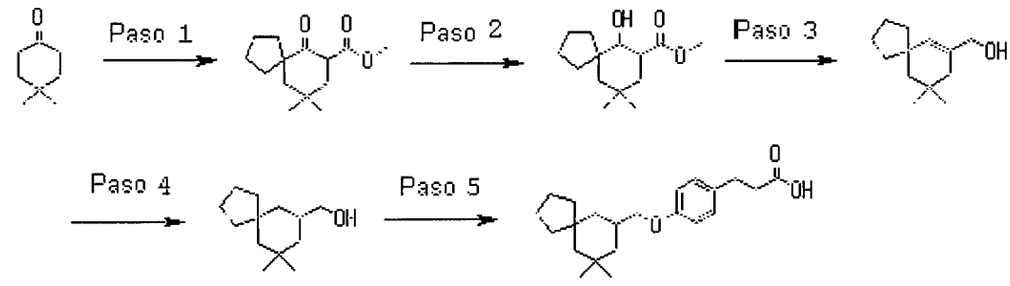
Paso 7

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).

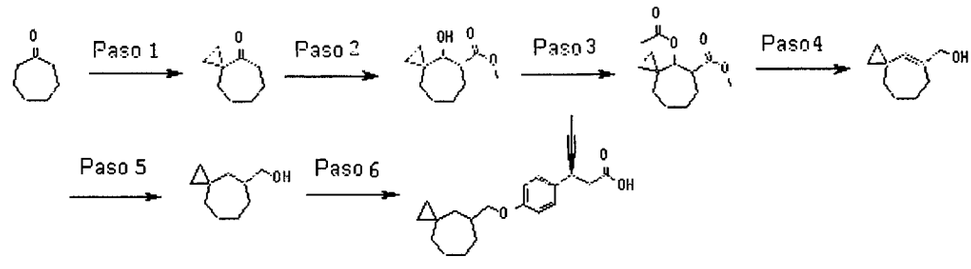
Paso 5

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-inoico



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

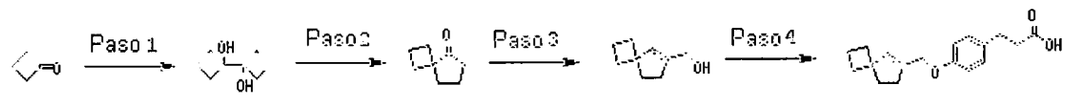
En igual forma a la de los Pasos 8 a 9 del Ejemplo 1, ácido

(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

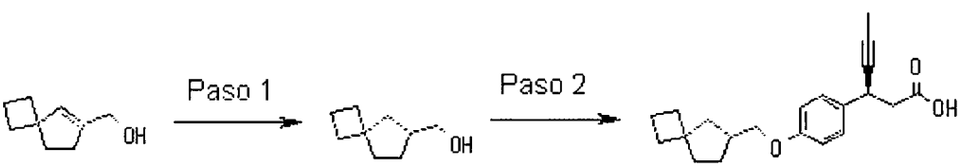
En igual forma a la de los Pasos 2 a 4 del Ejemplo 116, espiro[3.4]oct-5-en-6-il-metanol (116 mg) se obtuvo a partir de espiro[3.4]octan-5-ona (545 mg) obtenida en el Paso 2. ^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,77-1,90(2H,m),1,92-2,10(6H,m),2,30(2H,t, J=7,0Hz),4,17(2H,s),5,73(1H,s).

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.

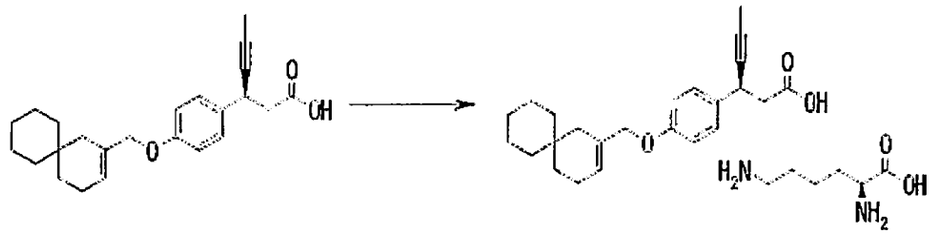
^{1}H-RMN($CDCl_3$)δ:1,24-1,32(3H,m),1,63(2H,t,J=7,2Hz),1,70-1,79(1H,m),1,79-1,91(7H,m),2,08-2,20(1H,m),3,49(2H,d,J=7.2Hz).

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

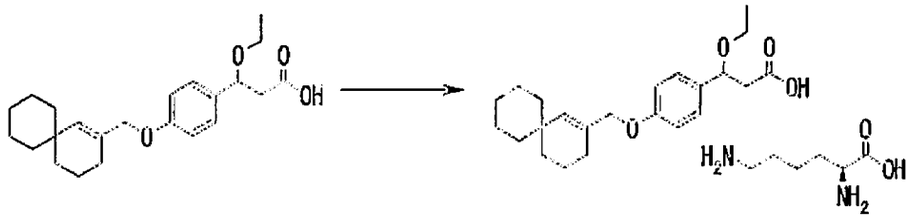
Preparación de la sal L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



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



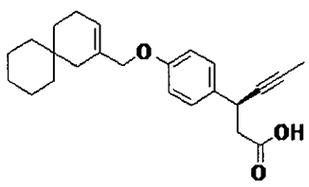
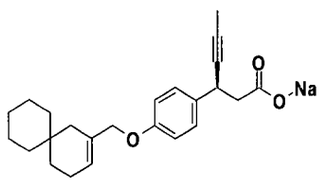
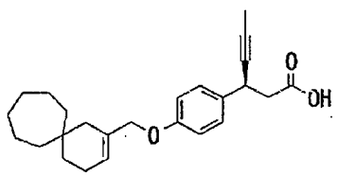
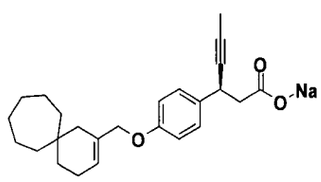
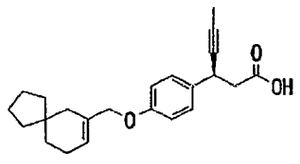
A una solución del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propionico (50 mg) obtenido en igual forma que en el Ejemplo 42 en un solvente mixto de N,N-dimetilformamida (0,75 ml)-agua(0,044 ml) se agregó una solución acuosa 50% de L-lisina (0,032 ml) a 50°C, seguido por agitación 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	-	-

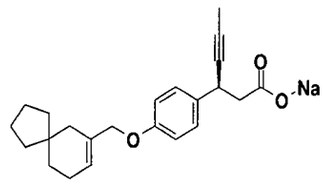
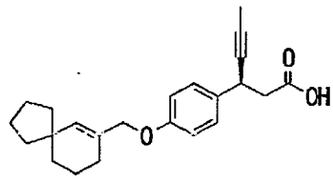
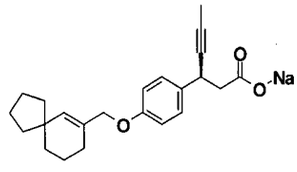
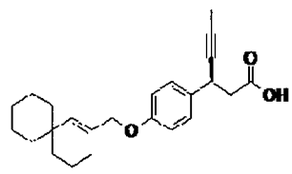
6		S-isómero	-	-
7		S-isómero	-	-

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	-	-

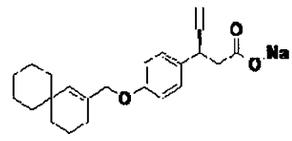
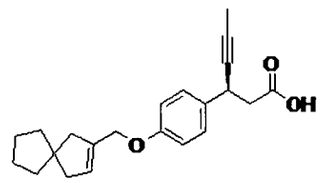
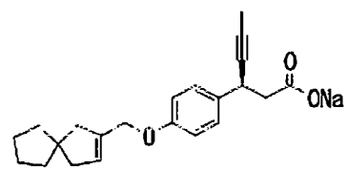
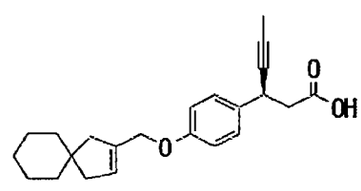
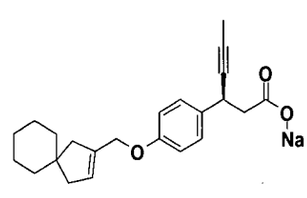
10		S-isómero	-	-
11		S-isómero	-	-
12		S-isómero	-	-
13		S-isómero	-	-
14		S-isómero	-	-

Tabla 3

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad del carbono en la unión de espiro	Otro carbono quiral

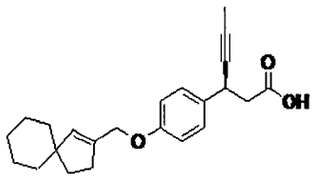
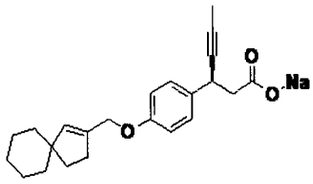
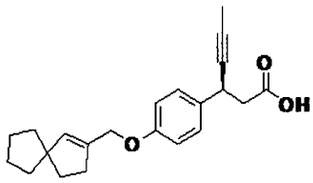
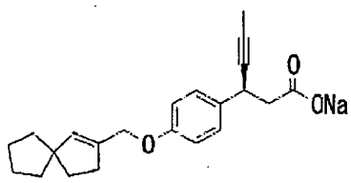
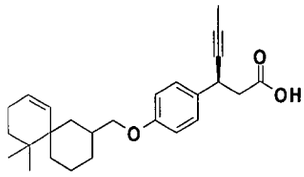
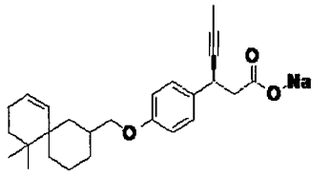
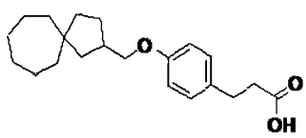
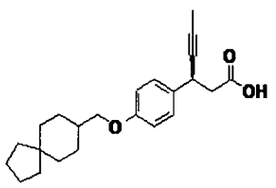
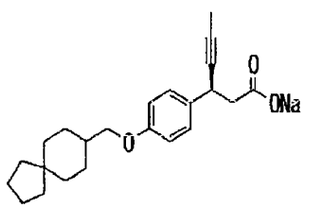
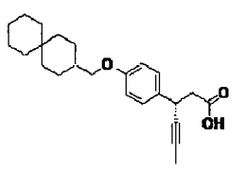
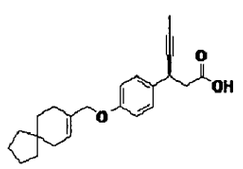
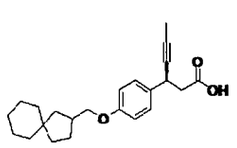
15		S-isómero	-	-
16		S-isómero	-	-
17		S-isómero	-	-
18		S-isómero	-	-
19		S-isómero	racemato	espiro-C6: racemato
20		S-isómero	racemato	espiro-C6: racemato
21		-	racemato	-

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	-

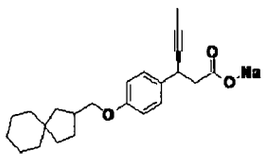
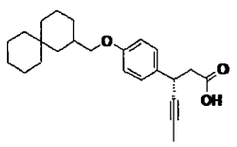
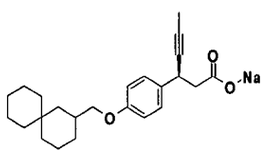
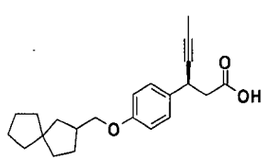
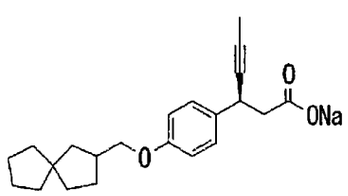
27		S-isómero	racemato	-
28		S-isómero	racemato	-

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	-

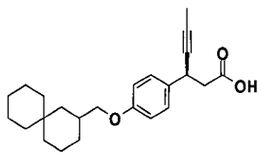
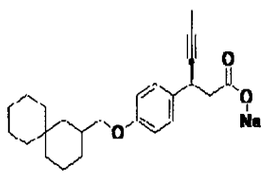
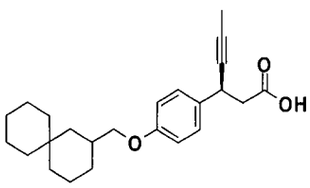
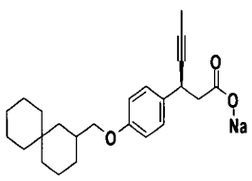
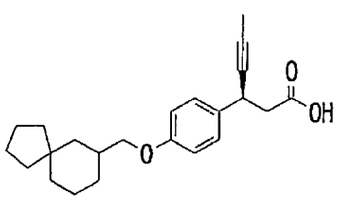
32		S-isómero	quiral:A	-
33		S-isómero	quiral:A	-
34		S-isómero	quiral:B	-
35		S-isómero	quiral:B	-

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	-

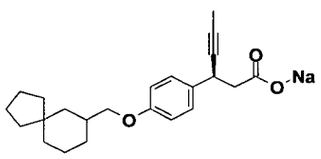
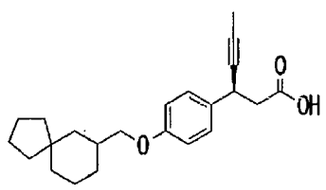
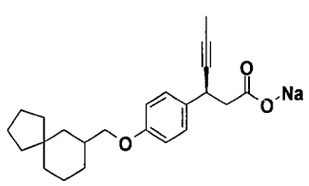
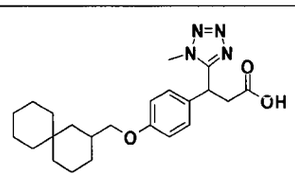
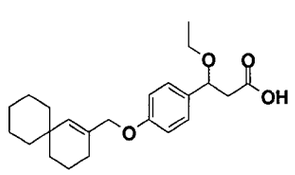
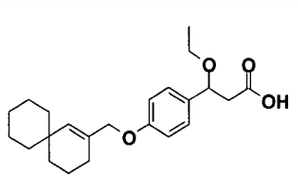
37		S-isómero	quiral:A	
38		S-isómero	quiral:B	-
39		S-isómero	quiral:B	-
40		racemato	racemato	-
41		racemato	-	-
42		(-)-isómero	-	-

Tabla 7

Ej. Nº.	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono	Quiralidad del carbono en la unión	Otro carbono quiral

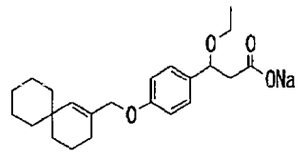
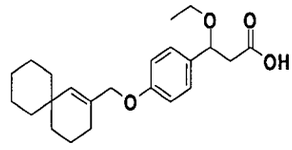
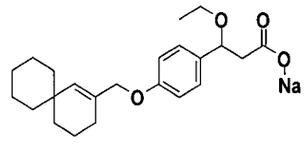
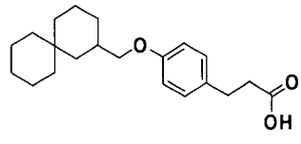
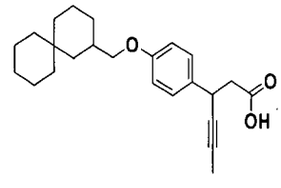
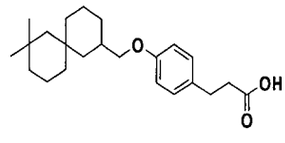
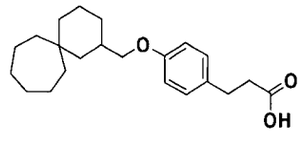
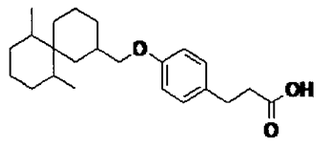
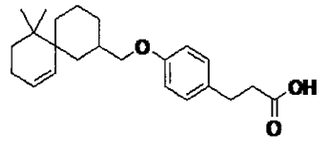
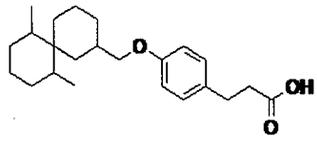
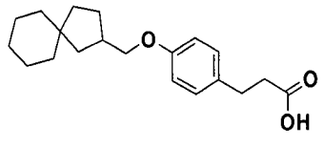
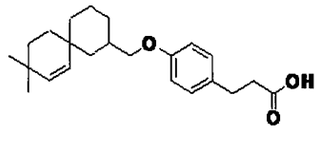
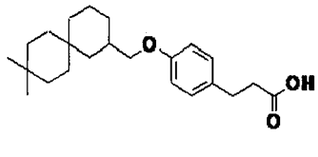
		bencílico	de espiro	
43		(-)-isómero	-	-
44		(+)-isómero	-	-
45		racemato	-	-
46		-	racemato	-
47		racemato	racemato	-
48		-	racemato	espiro-C6: racemato
49		-	racemato	-

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

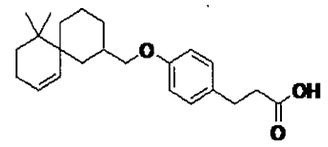
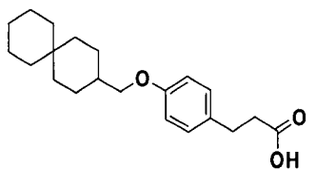
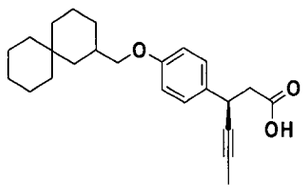
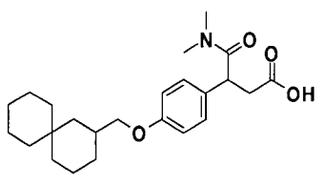
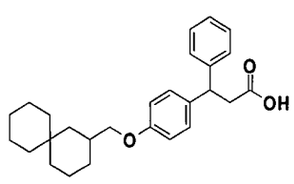
56		-	racemato	espiro-C6: racemato

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	-

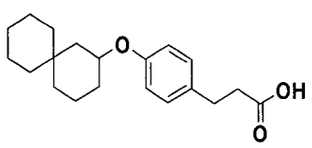
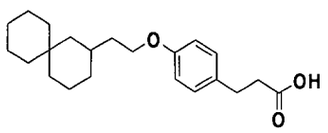
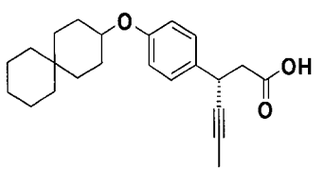
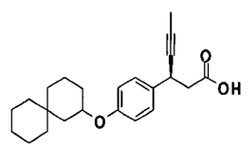
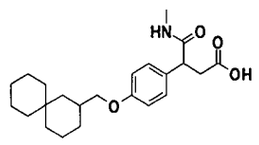
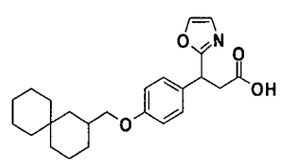
61		-	racemato	-
62		-	racemato	-
63		S-isómero	-	-

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	-

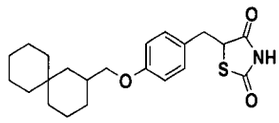
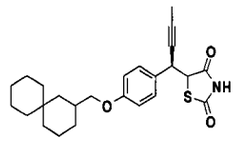
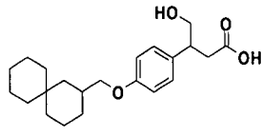
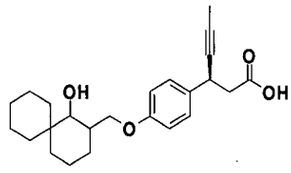
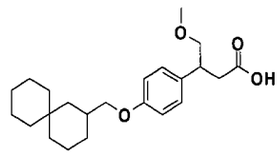
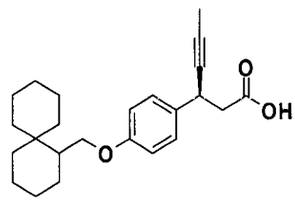
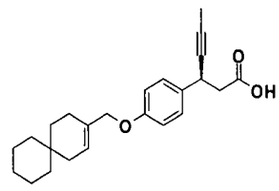
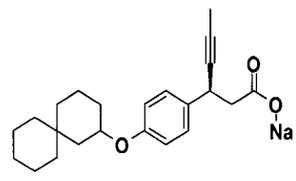
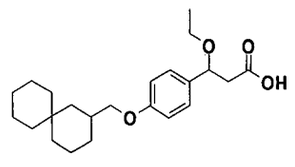
67		-	racemato	tiazolidin -diona-C5: racemato
68		S-isómero	racemato	tiazolidin -diona-C5: racemato
69		racemato	racemato	-
70		S-isómero	racemato	espiro-C1-C2: cis-isómero

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	-

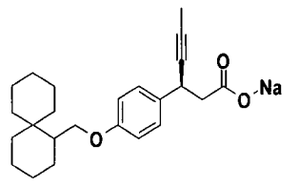
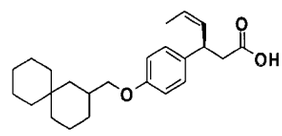
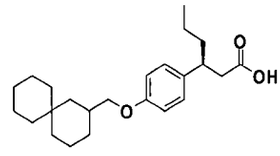
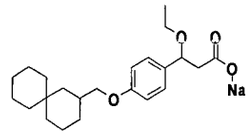
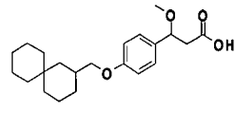
76		S-isómero	racemato	-
77		R-isómero	racemato	-

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	-

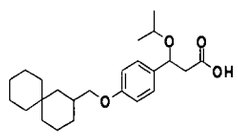
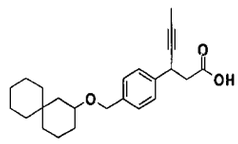
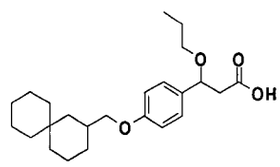
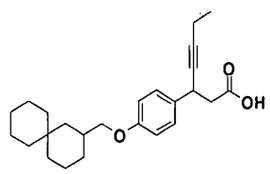
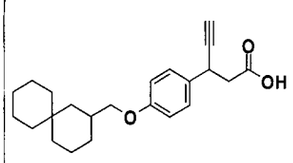
81		racemato	racemato	-
82		racemato	racemato	-
83		racemato	racemato	-
84		racemato	racemato	-

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	-

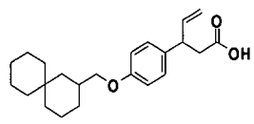
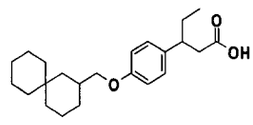
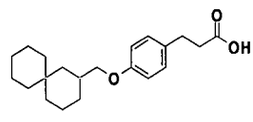
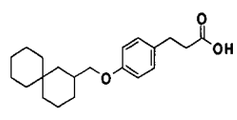
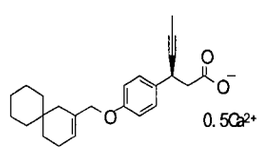
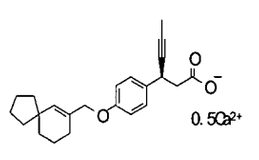
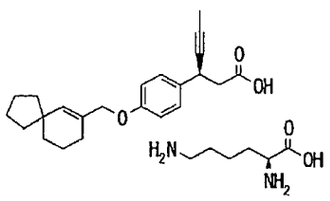
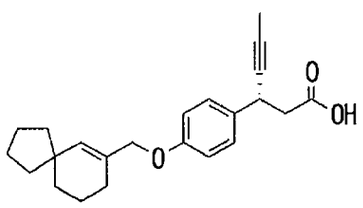
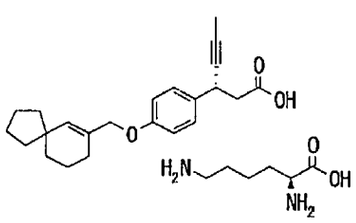
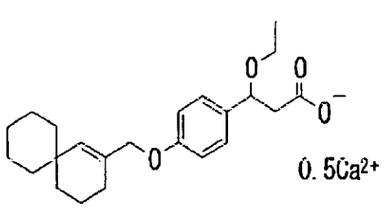
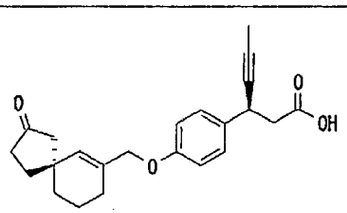
86		racemato	racemato	-
87		racemato	racemato	-
88		-	quiral:A	-
89		-	quiral:B	-
90		S-isómero	-	-
91		S-isómero	-	-

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

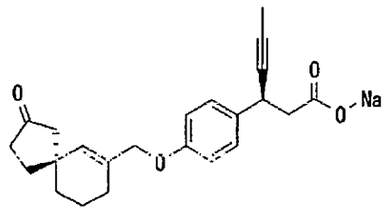
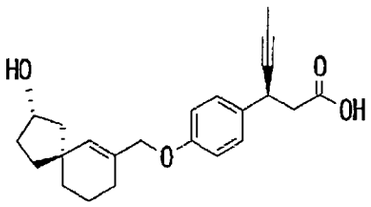
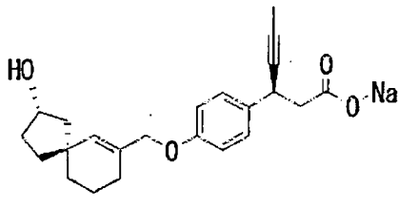
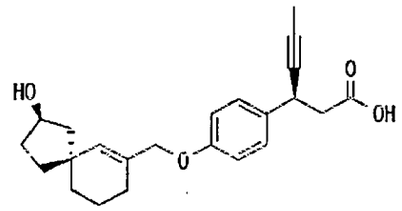
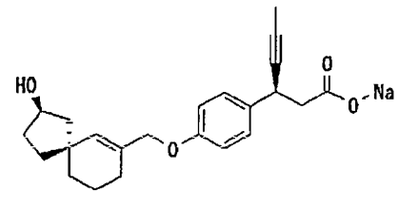
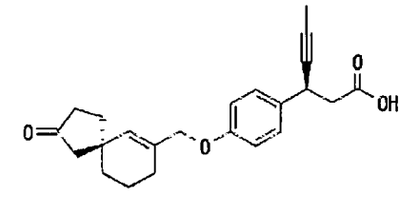
97		S-isómero	-	espiro-C5: S-isómero
98		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: S-isómero

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

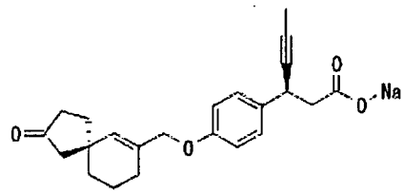
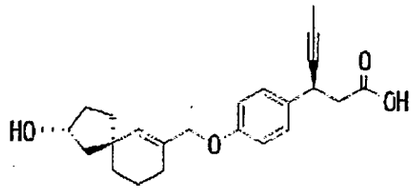
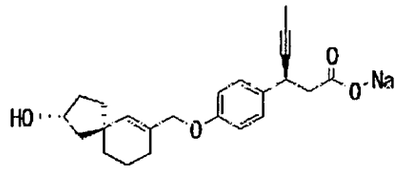
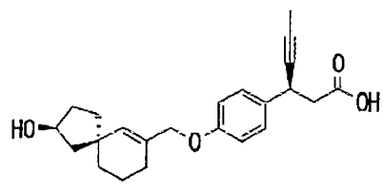
103		S-isómero	-	espiro-C5: R-isómero
104		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: R-isómero
105		S-isómero	-	espiro-C2: R-isómero espiro-C5: R-isómero

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

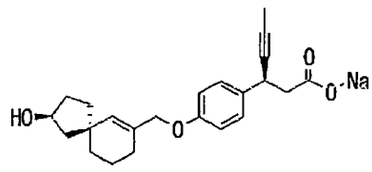
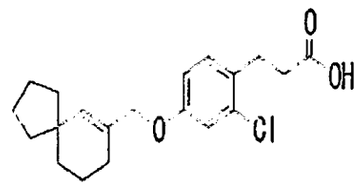
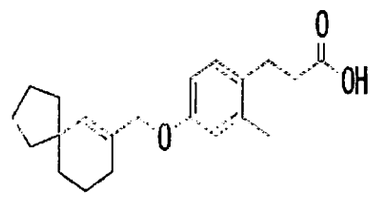
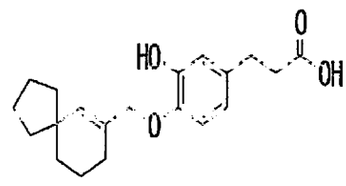
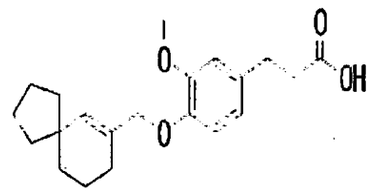
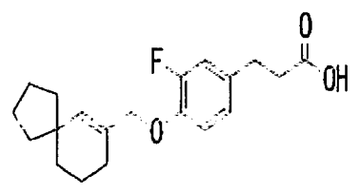
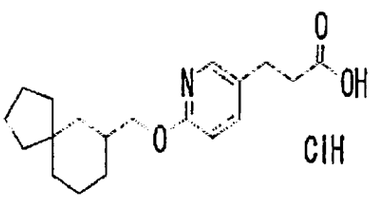
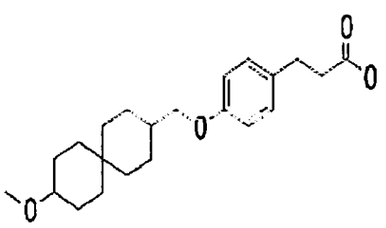
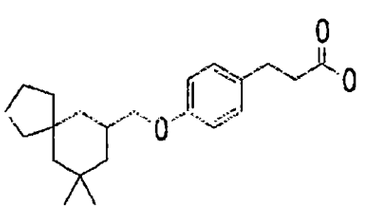
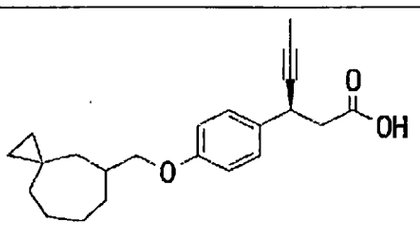
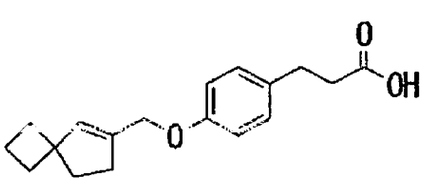
107		S-isómero	-	espiro-C2: S-isómero espiro-C5: R-isómero
108		-	-	-
109		-	-	-
110		-	-	-
111		-	-	-
112		-	-	-

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		-	-	-

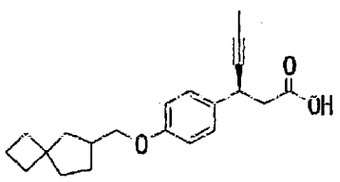
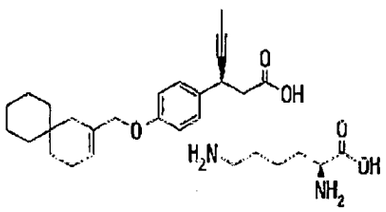
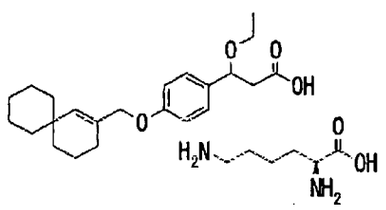
118		S-isómero	racemato	-
119		S-isómero	-	-
120		(-)-isómero	-	-

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-ilmetoxi)-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)-f

	enil]-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)-fe nil]-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.	Nombre del compuesto

N°.	
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-inoi

	co
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-ilmetoxi)-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. Nº.	Datos RMN del compuesto
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. Nº.	Datos RMN del compuesto
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. À 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

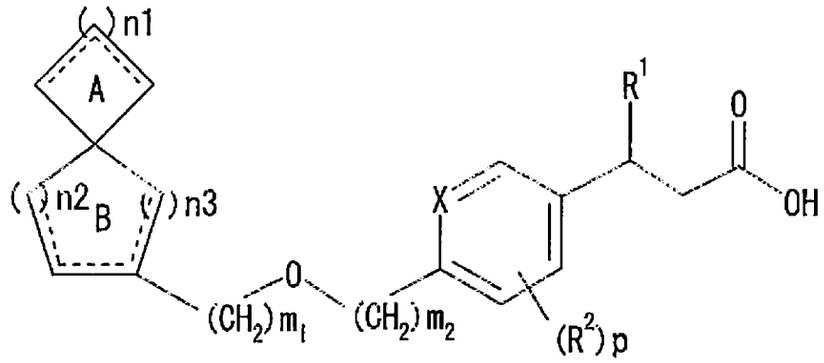
solución de metil celulosa 0,5%(w/v). Para la evaluación, se llevó a cabo un test de comparación de pares o múltiple con el grupo de control para determinar la eficacia.

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

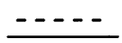
(4) un grupo oxo;

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4;

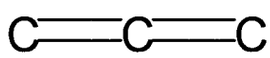
n2 es 1, 2, 3 o 4;

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:



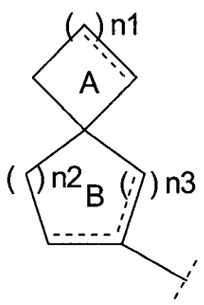
significa un enlace simple o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace del aleno representado por la fórmula:



),

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

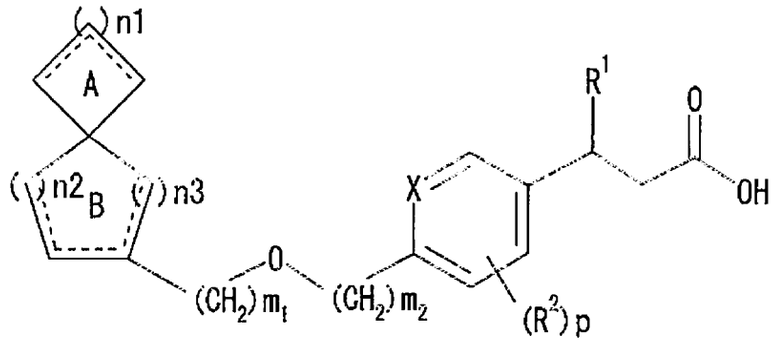
farmacéutico del mismo o el solvato del mismo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se administra a un mamífero en una cantidad efectiva para uso farmacéutico.

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]