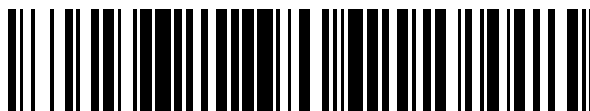


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 596**

51 Int. Cl.:

C07C 59/72 (2006.01) **C07D 263/32** (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01) **C07D 277/20** (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01) **C07D 277/34** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08841970 .0**

96 Fecha de presentación: **24.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2202216**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Compuesto espiro-anillo y su uso para fines médicos**

30 Prioridad:
26.10.2007 JP 2007279697
05.11.2007 US 1823

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2012

73 Titular/es:
JAPAN TOBACCO INC.
2-1, TORANOMON 2-CHOME MINATO-KU
TOKYO 105-8422, JP

72 Inventor/es:
SHIMADA, Takashi;
UENO, Hiroshi;
TSUTSUMI, Kazuhiro;
AOYAGI, Kouichi;
MANABE, Tomoyuki;
SASAKI, Shin-ya y
KATOH, Susumu

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 596 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto espiro-anillo y su uso para fines médicos.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos espiro que tienen actividad agonista de GPR40, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de los mismos, una composición farmacéutica que contiene los mismos y un uso farmacéutico de los mismos.

Antecedentes de la técnica

10 La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por el trastorno metabólico de los azúcares y los lípidos, y existe el riesgo de que pueda conducir a diversas complejidades patognomónicas resultantes de un nivel anormalmente alto de azúcar en sangre (nivel de glucosa en sangre). Se calcula que el número de pacientes con diabetes mellitus en el mundo supera los 180 millones desde 2006.

15 Se ha notificado que la aparición de la diabetes mellitus se relaciona con factores ambientales, tales como comer en exceso, la obesidad, la falta de ejercicio, además de factores genéticos. La diabetes mellitus se clasifica principalmente en diabetes mellitus tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)) y diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)). La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90%) sufren de diabetes mellitus tipo 2.

20 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 que son 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 los tejidos periféricos tales como el músculo, el tejido adiposo y el hígado.

Actualmente, se utilizan la terapia de ejercicio y la dietoterapia en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus, y también se utiliza la terapia con medicamentos.

25 Una terapia con medicamentos típica que se utiliza actualmente incluye la terapia con insulina y agentes hipoglucemiantes orales. Los agentes hipoglucemiantes orales (OHA) incluyen sulfonilureas (SUs), biguanidas (BGs), inhibidores de la α -glucosidasa (α GIs) y derivados de tiazolidina (TZDs).

Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios tales como la hipoglucemia, el daño hepático y las enfermedades gastrointestinales, y por lo tanto se ha estudiado y desarrollado un procedimiento eficaz para el uso de estos medicamentos. Además, ha estado en marcha activamente la investigación sobre un tratamiento basado en un mecanismo novedoso y un procedimiento de prevención.

30 Estudios recientes de los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) han conducido al descubrimiento del GPR40 (receptor 40 acoplado a la proteína G), también conocido como receptor 1 de ácidos grasos libres (FFR1), que es una proteína que tiene siete dominios transmembrana y cuyo ligando es un ácido graso libre, en concreto, un ácido graso de cadena media y larga. Se sabe que GPR40 se expresa altamente en el páncreas de roedores, en concreto en las células β pancreáticas. Mientras, se demuestra que GPR40 se expresa en el cerebro, así como en las células β pancreáticas del ser humano.

35 Con respecto a la función de GPR40, se sabe que un ácido graso libre, un ligando para GPR40, actúa sobre GPR40 en las células β pancreáticas, y de esta manera las células β secretan insulina dependiendo del nivel de glucosa. Además, el análisis de los ratones knock out para GPR40 pone de manifiesto que GPR40 puede estar implicado en la patología de la obesidad y la diabetes mellitus.

40 Como enfermedades relacionadas con GPR40 se conocen la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la glucemia en ayunas alterada, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la cetoacidosis, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia, la hiperlipoproteinemia, el síndrome metabólico, la obesidad, la aterosclerosis, etc. Por estas razones, se ha prestado atención a GPR40 como diana novedosa de la diabetes mellitus.

45 Moduladores de GPR40 se describen en WO2007/033002, EP1559422, EP1731505, JP2006-083159, JP2007-525516 y WO2006/011615.

Descripción de la invención**Problema a ser resuelto por la invención**

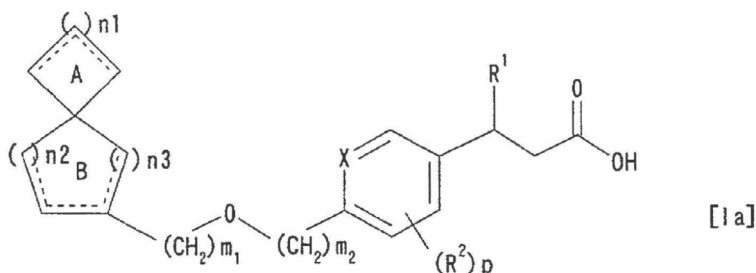
50 Un objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento para modular la función de GPR40, en concreto, un medicamento como agonista de GPR40 para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada y similares.

Medios para resolver el problema

Los autores de la presente invención han llevado a cabo investigaciones exhaustivas para desarrollar un medicamento para modular la función de GPR40, en concreto, un medicamento como agonista de GPR40 para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada y similares, y han descubierto un compuesto espiro con actividad agonista de GPR40. En base a los hallazgos, los autores de la presente invención han llevado a cabo investigaciones adicionales y han completado la presente invención.

Particularmente, la presente invención se refiere a los que se se indican a continuación.

1) Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [Ia]:



- 10 (en la que R¹ es
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
 - (3) un grupo alquenilo C₂-C₆,
 - 15 (4) un grupo alquinilo C₂-C₆,
 - (5) un grupo alcoxi C₁-C₆,
 - (6) un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
 - (7) un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆),
 - (8) -CONR¹¹R¹² en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
 - 20 (9) un grupo fenilo o
 - (10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;
- 25 R² es
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
 - (3) un grupo hidroxilo or
 - (4) un grupo alcoxi C₁-C₆;
- 30 p es 0, 1, 2 ó 3;
- X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
- m₁ es 0, 1 ó 2;
- m₂ es 0 ó 1;
- 35 a espiro-anillo AB puede estar sustituido con 1 a 5 miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (1) un grupo hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ and
- (4) un grupo oxo;

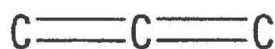
5 n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n2 es 1, 2, 3 ó 4;

n3 es 0, 1 ó 2 con la condición de que n2 + n3 sea 2, 3 ó 4; y un enlace representado por el símbolo:



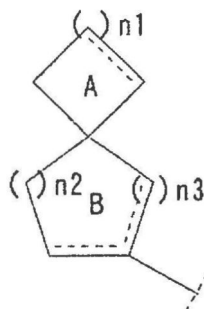
10 significa un enlace sencillo o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de alqueno representado por la fórmula:



),

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

15 2) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el 1) anterior, en el que el anillo espiro AB se representa por la fórmula:



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

3) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el 1) anterior, o 2), en el que el número del doble enlace en el anillo A del anillo espiro AB es 0 ó 1.

20 4) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 3), en el que el número del doble enlace en el anillo B del anillo espiro AB es 0 ó 1,

5) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 4), en el que n3 es 1 ó 2.

25 6) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 5), en el que el espiro -anillo AB puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes.

(7) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 6),

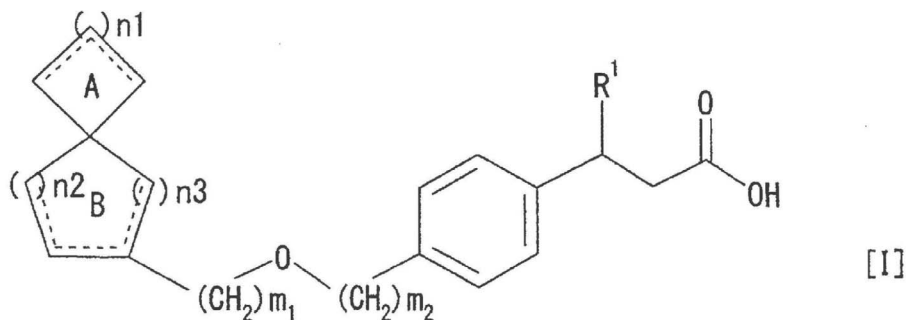
30 en el que R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
- (3) un grupo alqueno C₂-C₆,

- (4) un grupo alquínilo C₂-C₆,
- (5) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- (6) un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆),
- 5 (7) -CONR¹¹R¹² en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o
- (8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆.
- 10 8) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 7), en el que R¹ es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquénilo C₂-C₆,
- 15 (3) un grupo alquínilo C₂-C₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁-C₆ o
- (5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆.
- 20 9) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 8), en el que p es 0 ó 1,
- 10) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 9), en el que R² es
- (1) un grupo alquilo C₁-C₆,
- 25 (2) un grupo hidroxilo o
- (3) un grupo alcoxi C₁-C₆.
- 11) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 10), en el que m₁ es 0 ó 1,
- 30 12) Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 1) a 11), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 13) Un medicamento agonista de GPR40, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), como ingrediente eficaz.
- 35 14) Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), como ingrediente eficaz.
- 40 15) Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), como ingrediente eficaz.
- 16) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), para la producción de un medicamento agonista de GPR40.
- 45 17) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), para la producción de agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante.

18) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 1) a 11), para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.

5 22) Un compuesto espiro de la siguiente fórmula genral [I]:



(en la que R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁-C₄.
- 10 (3) un grupo alqueno C₂-C₄,
- (4) un grupo alquino C₂-C₄,
- (5) un grupo alcoxi C₁-C₄,
- (6) un grupo hidroxialquilo C₁-C₄,
- (7) un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo (C₁-C₄),
- 15 (8) -CONR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄,
- (9) un grupo fenilo o
- (10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄;
- 20 m₁ es 0, 1 ó 2;
- m₂ es 0 ó 1;
- un espiro-anillo AB puede estar sustituido con 1 a 5 miembros iguales o diferentes seleccionados entre
- (1) un grupo hidroxilo y
- (2) a C₁-C₄ alquilo group; n₁ is 2, 3 ó 4;
- 25 n₂ es 1, 2 ó 3;
- n₃ es 0, 1 ó 2 con la condición de que n₂ + n₃ sea 2 ó 3; y un enlace representado por el símbolo:



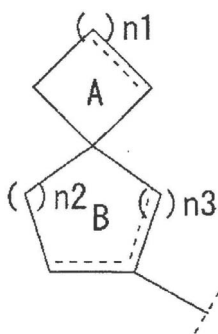
significa un enlace sencillo o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de alqueno representado por la fórmula:



),

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

23) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que el anillo espiro AB se representa por la fórmula:



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

5 24) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que el número de sustituyentes iguales o diferentes del anillo espiro AB es 1, 2 ó 3,

25) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

10 (2) un grupo alquilo C₁-C₄.

(3) un grupo alqueno C₂-C₄,

(4) un grupo alquino C₂-C₄,

(5) un grupo alcoxi C₁-C₄,

(6) un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo (C₁-C₄),

15 (7) -CONR¹¹R¹² en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o

(8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄.

20 26) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 23), en el que R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alqueno C₂-C₄,

(3) un grupo alquino C₂-C₄,

(4) un grupo alcoxi C₁-C₄ o

25 (5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄.

27) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que m₁ es 0 ó 1.

30 28) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que m₂ es 0.

29) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que n₁ es 2 ó 3.

30) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22), en el que n₂ es 1 ó 2,

35 31) El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con el anterior 22). en el que n₃ es 1 ó 2.

32) Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores 22) a 31), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 33) Un medicamento agonista de GPR40, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), como ingrediente eficaz.

34) Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), como ingrediente eficaz.

10 35) Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada, que comprende el compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), como ingrediente eficaz.

15 36) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), para la producción de un medicamento agonista de GPR40.

37) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), para la producción de un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante.

20 38) Un uso del compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores 22) a 31), para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.

Efecto de la invención

25 El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el solvato del mismo de acuerdo con la presente invención son útiles como medicamento para modular la función de GPR40, en concreto, un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante que sirve como agonista de GPR40. El compuesto espiro, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el solvato del mismo también es útil como medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada y similares.

30 Mejor modo de realizar la invención

Los sustituyentes que se usan en el presente documento son como se definen a continuación.

35 "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo y hexilo. Se prefiere un grupo alquilo lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere más etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o sec-butilo.

40 "alqueno C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 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 alqueno lineal o ramificado que tenga de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere más vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo o isopropenilo.

"alquino C₂-C₆" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado que tiene 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 alquino lineal o ramificado que tenga de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere más etinilo, prop-2-in-1-ilo (propargilo) o prop-1-in-1-ilo.

45 "alcoxi C₁-C₆" es un sustituyente representado por la fórmula: -O-(alquilo C₁-C₆), e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropiloxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi (terc-butoxi), pentiloxi, terc-pentiloxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo alcoxi representado por la fórmula: -O-(alquilo C₁-C₄). Se prefiere más metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropiloxi.

50 "alqueno C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueno lineal de 2 a 6 átomos de carbono y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo u oxo. Sus ejemplos incluyen -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- y -(CH₂)₆-.

"Hidroalquilo C₁-C₆" se refiere al grupo "alquilo C₁-C₆" definido anteriormente mono o disustituido con un grupo hidroxilo, preferiblemente monosustituido con un grupo hidroxilo, e incluye, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo, 5-hidroxi-pentilo y 6-hidroxi-hexilo. Se prefiere

hidroxialquilo C₁-C₄. Se prefiere más metoxi hidroximetilo.

- 5 "alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆)" se refiere al grupo "alquilo C₁-C₆" definido anteriormente mono o disustituido con el grupo "alcoxi C₁-C₆" definido anteriormente, e incluye, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 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 C₁-C₄-alquilo (C₁-C₄). Se prefiere más mono-(alcoxi C₁-C₄)-substituted alquilo (C₁-C₄) tal como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo y 4-metoxibutilo. E incluso se prefiere más metoximetilo.

El grupo representado por la fórmula: -CONR¹¹R¹² incluye, por ejemplo, carbamoilo, metilaminocarbonilo,

- 10 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.

- 15 "Un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre", que también se llama un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, es preferiblemente un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. Se prefiere más un grupo heteroarilo de cinco miembros que tenga de 1 a 4 átomos de nitrógeno y, un átomo de oxígeno o/y un átomo de azufre. Los ejemplos del grupo heteroarilo de cinco miembros incluyen pirólilo, 20 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 se prefiere más tetrazolilo u oxazolilo. Se prefiere especialmente tetrazolilo.

- 25 Un sustituyente para al el grupo heteroarilo de cinco miembros es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄. E incluso se prefiere más metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Se prefiere especialmente metilo.

"Un átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

- 30 "Un grupo saliente" se refiere a un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluorometanosulfonilo, y es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo.

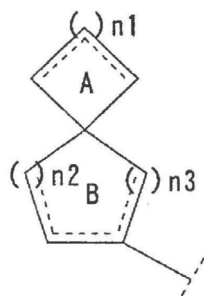
En la siguiente explicación del método de preparación, un grupo saliente de Lv₁ es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo, más preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo metanosulfonilo.

- 35 Un grupo saliente de Lv₂ es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluorometanosulfonilo, más preferiblemente un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo acetilo.

- 40 Preferiblemente, cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo dimetilsulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo. Más preferiblemente, cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un átomo de bromo o un grupo metanosulfonilo.

- 45 "Un grupo protector hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo protector hidroxilo basado en éter o basado en acetilo. El grupo protector hidroxilo basado en éter se refiere a, por ejemplo, un grupo tetrahidropirano, un grupo bencilo, un grupo parametoxi bencilo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo trimetilsililo, y es preferiblemente un grupo tetrahidropirano, un grupo parametoxibencilo, un grupo terc-butildifenilsililo o un grupo terc-butildimetilsililo. El grupo protector hidroxilo basado en acetilo es un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo para-nitrobenzoilo, preferiblemente un grupo acetilo.

"El anillo espiro AB" representado por la siguiente fórmula estructural parcial:



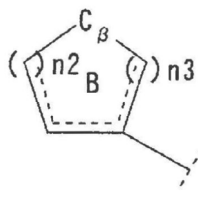
(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

se refiere a un hidrocarburo monoespíro con dos anillos monocíclicos, en el que un átomo de carbono α del anillo A representado por la siguiente fórmula estructural parcial:



5

es un átomo de carbono espíro idéntico a un átomo de carbono β del anillo B representado por la siguiente fórmula estructural parcial:

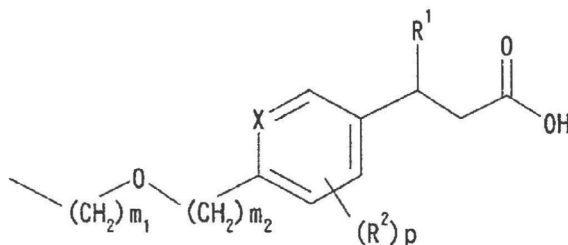


10

y ambos anillos están espíro condensados (espíro en lazos) en el átomo de carbono espíro. El siguiente símbolo enlazado al anillo B



se refiere a la siguiente fórmula estructuras parcial:

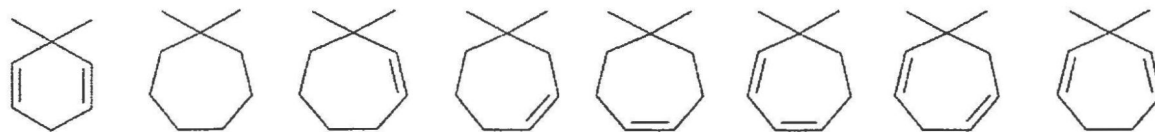


15

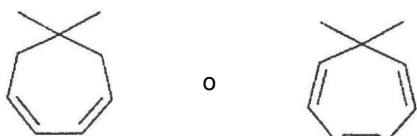
"Anillo A del anillo espíro AB" se refiere a una parte del anillo A del anillo espíro AB mencionado anteriormente, que es un anillo hidrocarburo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces, preferiblemente un doble enlace en el anillo.

n_1 es 0, 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente 2 ó 3.

Son ejemplos de "el anillo A del anillo espíro AB" los que se indican a continuación:



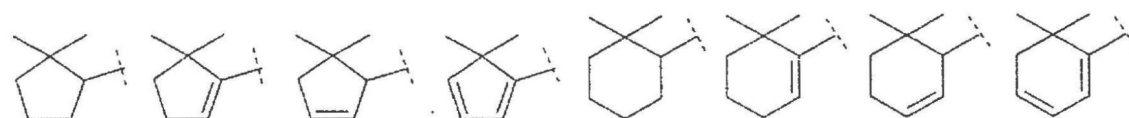
anillo B6e, anillo B7a, anillo B7b, anillo B7c, anillo B7d, anillo B7e, anillo B7f, anillo B7g,



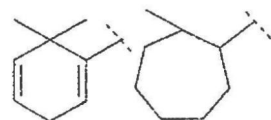
anillo B7h, anillo B7i.

Se prefiere el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B5d, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B6d, anillo B6e o anillo B7a. Se prefiere más 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.

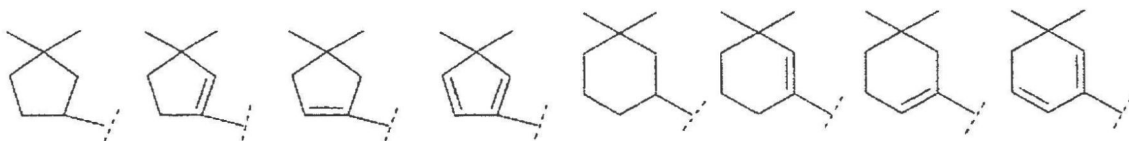
Para ser más específicos, son ejemplos de "el anillo B del anillo espiro AB" los que se indican a continuación:



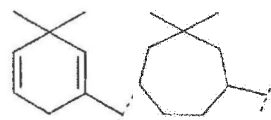
anillo B5a α , anillo B5b α , anillo B5c α , anillo B5d α , anillo B6a α , anillo B6b α , anillo B6c α , anillo B6d α ,



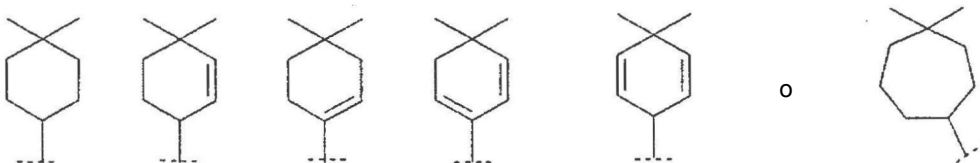
anillo B6e α , anillo B7a α .



anillo B5a β , anillo B5b β , anillo B5c β , anillo B5d β , anillo B6a β , anillo B6b β , anillo B6c β , anillo B6d β ,

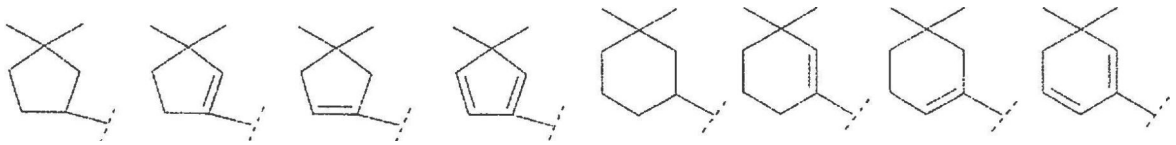


anillo B6e β , anillo B7a β ,

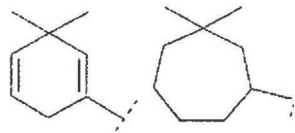


anillo B6a γ , anillo B6b γ , anillo B6c γ , anillo B6d γ , anillo B6e γ , anillo B7a γ .

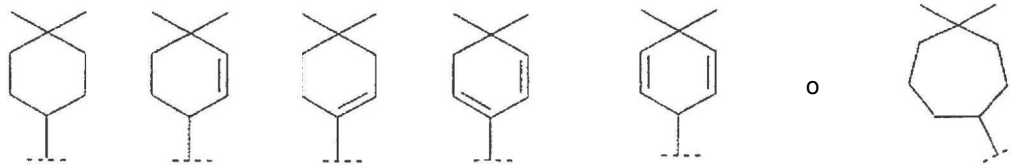
Se prefieren los que se indican a continuación:



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



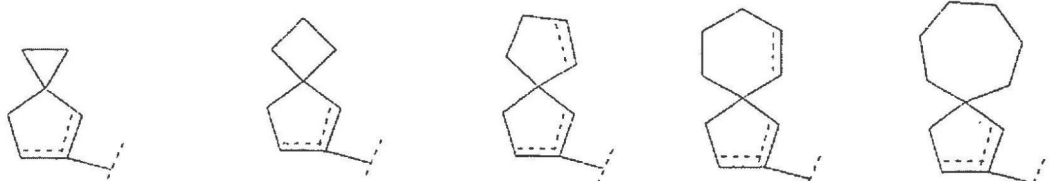
anillo B6eβ, anillo B7aβ,



anillo B6ay, anillo B6by, anillo B6cy, anillo B6dy, anillo B6ey

anillo B7ay.

El anillo espiro AB es preferiblemente como se indica a continuación:



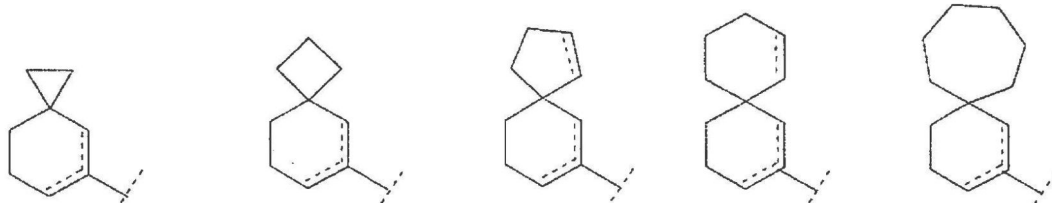
anillo A3aB5 β,

anillo A4aB5β,

anillo A5B5 β,

anillo A6B5 β,

anillo A7aB5 β,



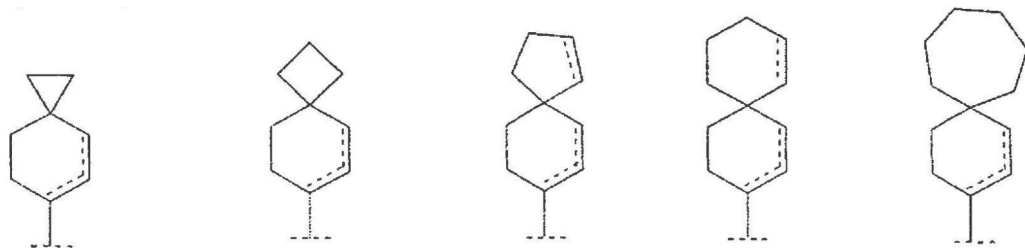
anillo A3aB6 β,

anillo A4aB6 β,

anillo A5B6 β,

anillo A6B6 β,

anillo A7aB6 β,



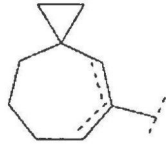
anillo A3aB6γ,

anillo A4aB6γ,

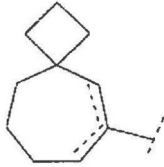
anillo A5B6γ,

anillo A6B6γ,

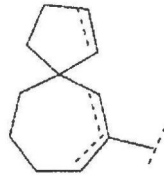
anillo A7aB6γ,



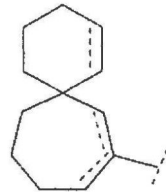
anillo A3aB7β,



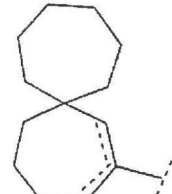
anillo A4aB7β,



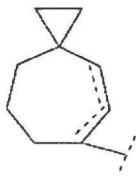
anillo A5B7β,



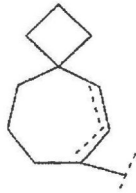
anillo A6B7β,



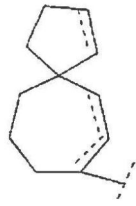
anillo A7aB7β,



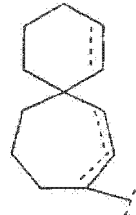
anillo A3aB7γ.



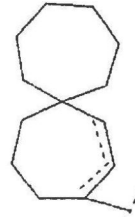
anillo A4aB7γ,



anillo A5B7γ.



anillo A6B7γ,



anillo A7aB7γ

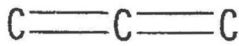
o

(en los que el símbolo representado por la siguiente fórmula:

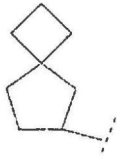


significa un enlace sencillo o un doble enlace con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace aleno representado por la fórmula:

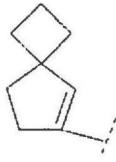
5



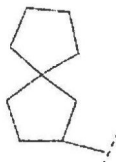
Más preferiblemente, el anillo espiro AB se representa por la siguiente fórmula:



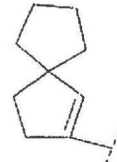
anillo A4aB5aβ,



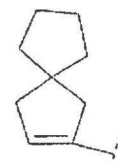
anillo A4aB5bβ,



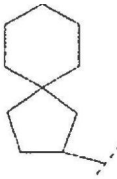
anillo A5aB5aβ,



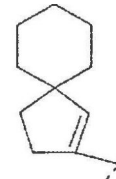
anillo A5aB5bβ,



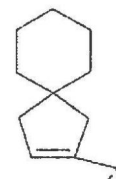
anillo A5aB5cβ,



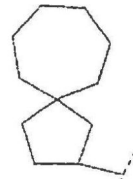
anillo A6aB5aβ,



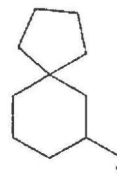
anillo A6aB5bβ,



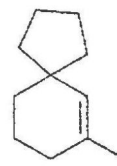
anillo A6aB5cβ,



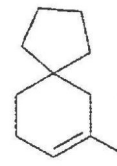
anillo A7aB5aβ,



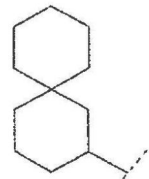
anillo A5aB6aβ,



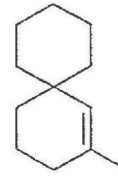
anillo A5aB6bβ,



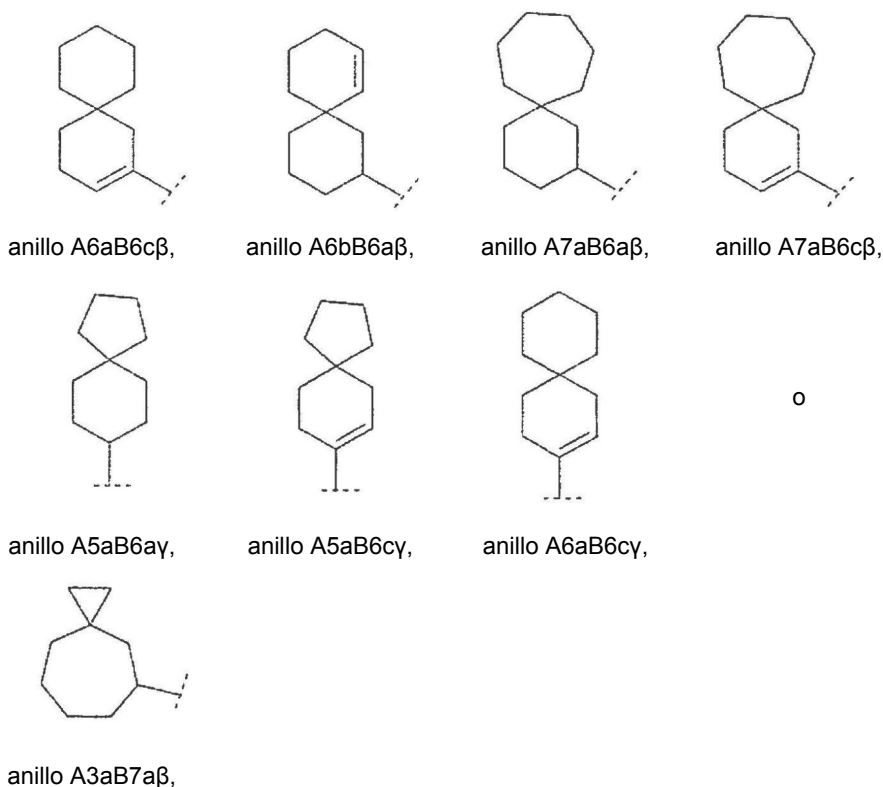
anillo A5aB6cβ,



anillo A6aB6aβ,



anillo A6aB6bβ,



y particularmente, es un anillo espiro que no tiene dobles enlaces, tal como el anillo A4aB5a β , anillo A5aB5a β , anillo A6aB5a β , anillo A7aB5a β , anillo A5aB6a β , anillo A6aB6a β , anillo A7aB6a β , anillo A5aB6a γ o A3aB7a β ; o un anillo espiro que tiene un doble enlace, tal como el anillo A4aB5b β , anillo A5aB5b β , anillo A5aB5c β , anillo A5aB6b β , anillo A5aB6c β , anillo A6aB6b β , anillo A6aB6c β , anillo A6bB6a β , anillo A7aB6c β , anillo A5aB6c γ o anillo A6aB6c γ .

- 5 E incluso se prefiere más el anillo A5aB6a β , anillo A5aB6b β , anillo A5aB6c β , anillo A6aB6a β , anillo A6aB6b β o anillo A6aB6c β .

Como un anillo espiro que no tiene dobles enlaces, se prefiere especialmente el anillo A5aB6a β o el anillo A6aB6a β .

Como un anillo espiro que tiene un doble enlace, se prefiere especialmente el anillo A5aB6b β , anillo A5aB6c β , anillo A6aB6b β o anillo A6aB6c β .

- 10 De forma análoga, en otra realización, el anillo espiro AB es preferiblemente una combinación del anillo A5a, anillo A5b, anillo A5c, anillo A6a, anillo A6b, anillo A6c, anillo A7a, anillo A7b, anillo A7c o anillo A7d con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c. El anillo espiro AB es más preferiblemente una combinación del anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c.

- 15 Incluso más preferiblemente, el anillo espiro AB es una combinación del anillo A5a con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación del anillo A6a con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación del anillo A6b con el anillo B6a; una combinación del anillo A7a con el anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c; o una combinación del anillo A7d con el anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c.

- 20 De forma análoga, en otra realización, el anillo espiro AB es más preferiblemente una combinación del anillo B5a con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d; una combinación del anillo B5b con el anillo A5a o anillo A6a; una combinación del anillo B5c con el anillo A5a o anillo A6a; una combinación del anillo B6a con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d; una combinación del anillo B6b con el anillo A5a o anillo A6a; o una combinación del anillo B6c con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d.

- 25 Además, en otra realización de la presente invención, el anillo espiro AB es preferiblemente una combinación del anillo A3a, anillo A4a, anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b, anillo B6c, anillo B7a o anillo B7b. Más preferiblemente, el anillo espiro AB es una combinación del anillo A3a con el anillo B7a o anillo B7b; una combinación del anillo A4a con el anillo B5a o anillo B5c; una combinación del anillo A5a con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación del anillo A6a con el anillo B5a, anillo B5b, anillo B5c, anillo B6a, anillo B6b o anillo B6c; una combinación del anillo A6b con el anillo B6a; una combinación del anillo A7a con el anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c; o una combinación del anillo A7d con el anillo B5a, anillo B6a o anillo B6c.
- 30

- De forma análoga, en otra realización, el anillo espiro AB es preferiblemente una combinación del anillo B5a con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d; una combinación del anillo B5b con el anillo A5a o el anillo A6a; una combinación del anillo B5c con el anillo A5a o anillo A6a; una combinación del anillo B6a con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A6b, anillo A7a o anillo A7d; una combinación del anillo B6b con el anillo A5a o anillo A6a; una combinación del anillo B6c con el anillo A5a, anillo A6a, anillo A7a o anillo A7d; una combinación del anillo B7a con el anillo A3a; o una combinación del anillo B7b con el anillo A3a.

"Puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes iguales o diferentes" significa que un anillo espiro AB está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes.

- El sustituyente o sustituyentes de "el anillo espiro AB" es/són de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, grupos alquilo C₁-C₆, hidroxilo, oxo o alcoxi C₁-C₆ iguales o diferentes, más preferiblemente de 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ o hidroxilo iguales o diferentes. El grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄. Además, el sustituyente o sustituyentes del anillo espiro AB es/son incluso más preferiblemente de 1 a 5 grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o hidroxilo iguales o diferentes. Se prefieren especialmente de 1 a 3 grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o hidroxilo iguales o diferentes.

- Además, se prefiere un anillo espiro AB no sustituido.

- El sustituyente o sustituyentes de "el anillo A del anillo espiro AB" es/son de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, grupos alquilo C₁-C₆, hidroxilo, oxo o alcoxi C₁-C₆ iguales o diferentes, más preferiblemente de 1 a 3 grupos C₁-C₆ alquilo, hidroxilo u oxo iguales o diferentes. El grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄. Además, el sustituyente o sustituyentes del anillo A es/son incluso más preferiblemente de 1 a 5 grupos metilo, etilo, n-propilo o isopropilo iguales o diferentes. Especialmente, se prefieren más de 1 a 3 grupos metilo, etilo, n-propilo o isopropilo iguales o diferentes.

Además, "el anillo A del anillo espiro AB" está preferiblemente sin sustituir.

- El sustituyente o sustituyentes de "el anillo B del anillo espiro AB" es/son de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, grupos alquilo C₁-C₆, hidroxilo, oxo o alcoxi C₁-C₆ iguales o diferentes. Se prefieren de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) grupos alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo iguales o diferentes. Se prefieren más de 1 a 5 grupos alquilo C₁-C₄ o hidroxilo iguales o diferentes. Incluso se prefieren más de 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₄ o hidroxilo iguales o diferentes.

Además, "el anillo B del anillo espiro AB" está preferiblemente sin sustituir.

R¹ es preferiblemente un grupo alquilo C₂-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆.

La configuración del átomo de carbono enlazado a R¹ es racemato (RS o (+-)), R, S, (-) o (+), y preferiblemente S o (-).

- R² es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆.

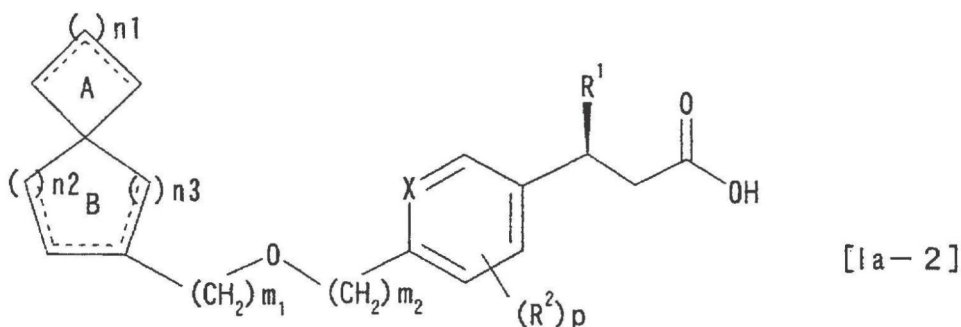
p es 0, 1, 2 ó 3, preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0.

X es preferiblemente un átomo de carbono.

m₁ es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 1.

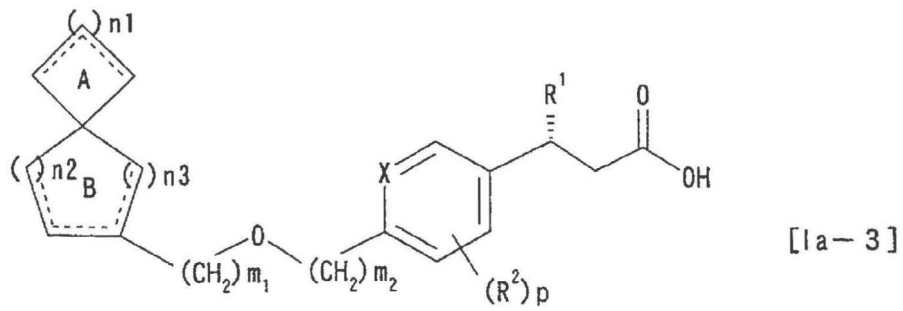
m₂ es preferiblemente 0.

- La fórmula general [Ia] es preferiblemente la siguiente:



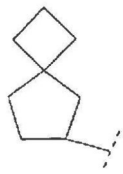
(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

De forma análoga, se prefiere

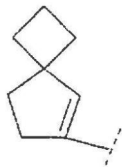


(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

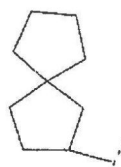
Se prefier más la fórmula general [1a-2] o [1a-3] en las que "el anillo espiro AB" es como se indica a continuación:



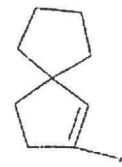
anillo A4aB5a β ,



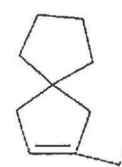
anillo A4aB5b β ,



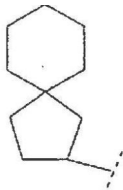
anillo A5aB5a β ,



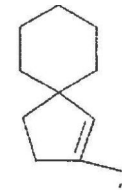
anillo A5aB5b β ,



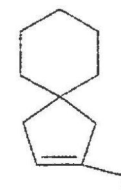
anillo A5aB5c β ,



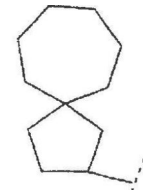
anillo A6aB5a β ,



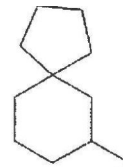
anillo A6aB5b β ,



anillo A6aB5c β ,



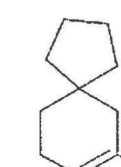
anillo A7aB5a β ,



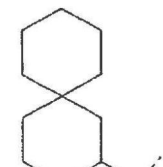
anillo A5aB6a β ,



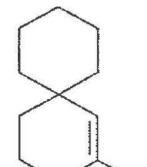
anillo A5aB6b β ,



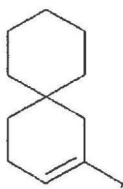
anillo A5aB6c β ,



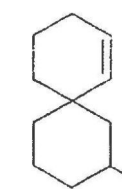
anillo A6aB6a β ,



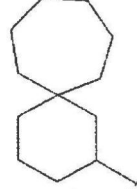
anillo A6aB6b β ,



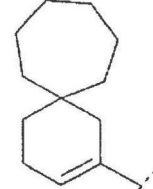
anillo A6aB6c β ,



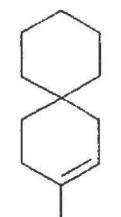
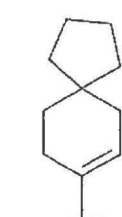
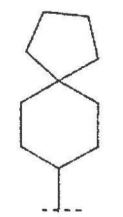
anillo A6bB6a β ,



anillo A7aB6a β ,

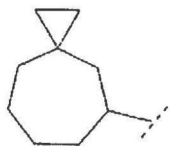


anillo A7aB6c β ,



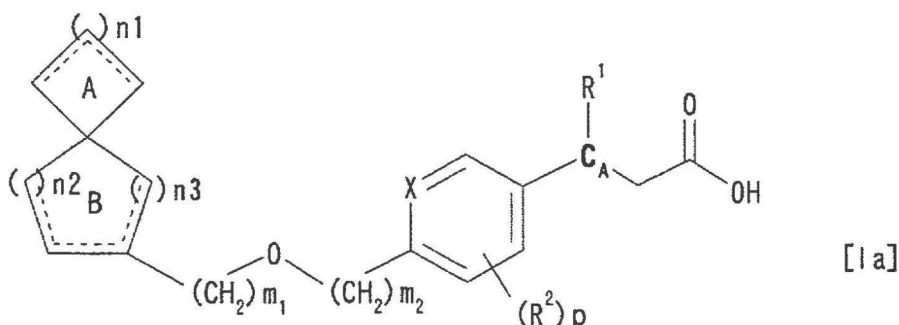
o

anillo A5aB6a γ, anillo A5aB6c γ, anillo A6aB6c γ,



anillo A3aB7a β.

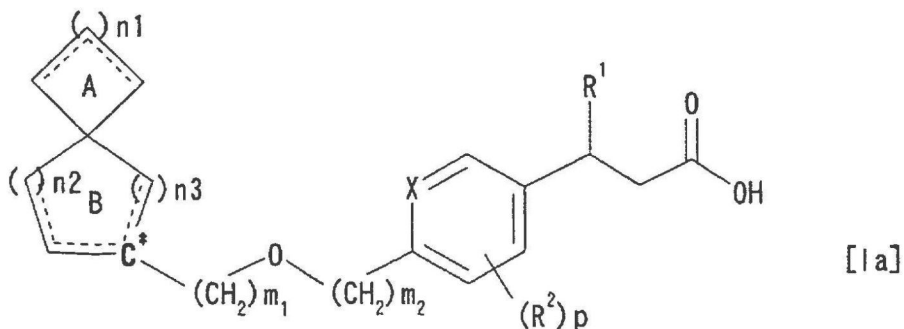
"El átomo de carbono bencílico" se refiere al átomo de carbono que se representa por "C_A" como se indica más adelante y está sustituido con R¹ en la fórmula general [Ia] o [I] (es decir, el átomo de carbono en un grupo metileno):



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

- 5 Si el átomo de carbono es un átomo de carbono quiral, "la quiralidad en el carbono bencílico" se refiere a la quiralidad del "átomo de carbono bencílico" mencionado anteriormente. La quiralidad se expresa como, por ejemplo, racemato, isómero R, isómero S, isómero (-) o isómero (+). Lo mismo se aplicará a dicho átomo de en las fórmulas generales [I], [Ia] e intermedios de las mismas, como se usa en la presente descripción.

- 10 "El átomo de carbono en la unión espiro" se refiere al átomo de carbono representado por C* como se indica más adelante, entre los átomos de carbono del anillo B del anillo espiro AB, en la fórmula general [Ia] o [I]:



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

- 15 Si el átomo de carbono es un átomo de carbono quiral, "la quiralidad del carbono en la unión espiro" se refiere a la quiralidad del "átomo de carbono en la unión espiro" mencionado anteriormente. La quiralidad se expresa como, por ejemplo, racemato, isómero R, isómero S, isómero (-), isómero (+), quiral: A o quiral: B. Lo mismo se aplicará a dicho átomo de carbono en las fórmula generales [I], [Ia] e intermediates de las mismas, como se usa en la presente descripción.

- 20 "Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general [I] {en lo sucesivo denominado como el compuesto de la presente invención o Compuesto [I]} o "una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general [Ia] (en lo sucesivo denominado como el compuesto de la presente invención o Compuesto [Ia])" puede ser cualquier sal con la condición 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 usarse una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico y una sal con un aminoácido, en el caso del compuesto que tiene un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo y un grupo sulfónico en la molécula, puede usarse una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y una sal con un aminoácido básico, etc.
- 25

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.

5 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 gllucónico, ácido acórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o similares.

Los ejemplos de la sal con un aminoácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

Los ejemplos de la sal con una base inorgánica incluyen una sal sódica, una sal potásica, una sal de calcio, una sal de magnesio o una sal de amonio. Se prefiere una sal sódica, una sal potásica o una sal de calcio, y se prefiere más una sal sódica o una sal de calcio.

10 Los ejemplos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina o similar. Se prefiere una sal con etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina o N, N- dibenciletilendiamina.

15 Los ejemplos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con lisina, arginina o similar. Se prefiere una sal con lisina.

Cada sal puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [I] o [la] con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido básico o ácido de acuerdo con un método conocido por sí mismo.

20 "El solvato" se refiere al compuesto representado por la fórmula general [I] o [la], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al que se coordina una molécula de disolvente, incluyendo un hidrato. El solvato es preferiblemente un solvato farmacéuticamente aceptable, e incluye, por ejemplo, un monohidrato, un 1/2-hidrato, un dihidrato, una sal sódica monohidrato, un monometanolato, un monoetanolato, un 1-propanolato, un 2-propanolato, un monoacetnitrilato y un diclorhidrato 2/3 etanolato del compuesto representado por la fórmula general [I] o [la].

El solvato puede obtenerse por un método conocido por sí mismo.

25 Además, existen varios isómeros del compuesto representado por la fórmula [I] o [la]. Por ejemplo, pueden existir isómeros geométricos E y Z. También, en el caso en el que un átomo de carbono quiral está presente en la molécula, pueden existir enantiómeros y diastereómeros en forma de un estereoisómero basado en el átomo de carbono quiral. En el caso en el que una quiralidad axial está presente en la molécula, pueden existir estereoisómeros basados en la quiralidad axial. En algunos casos, también pueden existir isómeros tautoméricos. Por consiguiente, todos estos isómeros y una mezcla de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención.

30 El compuesto representado por la fórmula general [I] o [la] puede marcarse con un isótopo, tal como ^3H , ^{14}C y ^{35}S .

35 Se prefiere que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [la], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo se purifique sustancialmente. Más preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula general [I] o [la], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo se purifica de manera que tenga una pureza de 80% o superior.

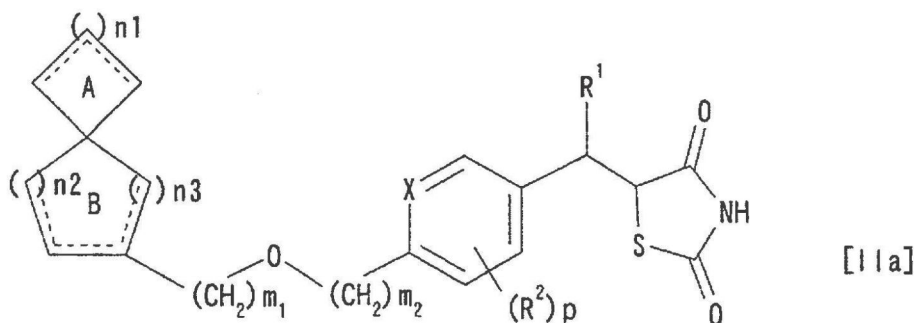
40 De acuerdo con la presente invención, un profármaco del compuesto representado por la fórmula general [I] o [la] puede ser útil como un medicamento. "El profármaco" se refiere a un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo degradable química o metabólicamente y revela un efecto farmacéutico original después de recuperar su forma de compuesto original mediante, por ejemplo, hidrólisis, solólisis o degradación en una condición fisiológica después de administrarse a un cuerpo vivo. Un compuesto enlazado no covalentemente y unan sal también pueden incluirse. El profármaco se usa, por ejemplo, para mejorar la velocidad de absorción en la admistración oral o entregar un fármaco en el sitio diana. Un sitio de modificación del compuesto de la presente invención puede ser un grupo funcional altamente reactivo, tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo mercapto.

45 Específicamente, un grupo modificador para un grupo hidroxilo incluye un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo palmitoilo, un grupo benzoílo, 4-metilbenzoílo, un grupo dimetilcarbamoílo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo o un grupo fumarilo. También se incluye una sal sódica de un grupo 3-carboxibenzoílo o 2-carboxietilcarbonilo, etc.

50 Específicamente, un grupo modificador 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 terc-butilo, un grupo pivaloilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolino etilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo o un grupo ftalidilo.

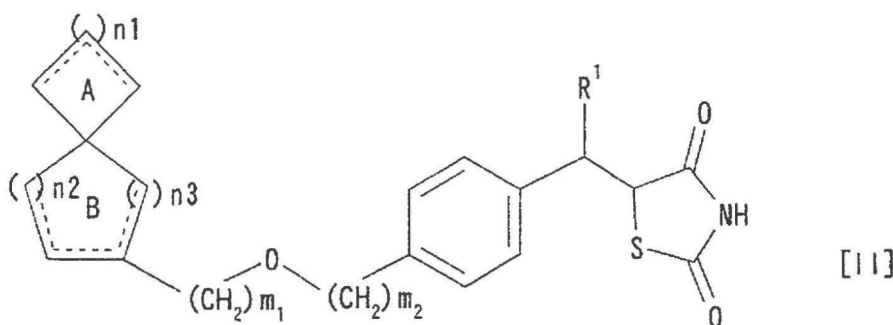
5 Específicamente, un grupo modificador para un grupo amino incluyen un grupo terc-butilo, un grupo docosanoilo, un grupo pivaloilmetilo, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoilo, un grupo pentilcarbamoilo, un grupo 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, 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 tetrahidrofuranoilo o un grupo pirolidilmetilo.

10 En la presente invención, el compuesto espiro representado por la siguiente fórmula general [IIa] o [II], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo exhibe el mismo efecto que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y puede usarse como el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

Un ejemplo preferible del compuesto representado por la fórmula general [IIa] es el compuesto representado por la siguiente fórmula:



15

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

También, cada sustituyente en las fórmulas generales [IIa] y [II] es como se ha definido en la fórmula general [I] o [Ia].

20 La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse mezclando adecuadamente el compuesto espiro representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, con al menos una clase de un vehículo farmacéuticamente aceptable y similar, en cantidades adecuadas de acuerdo con métodos conocidos por sí mismo en la técnica de preparaciones farmacéuticas. La cantidad del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo en la composición farmacéutica es aproximadamente de 0,1 a 100% en peso del peso total de la composición, pero varía dependiendo de una forma de dosis, una dosis y similares.

25 Ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones, etc. o preparaciones parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, gotas oculares, agentes transnasales, agentes transpulmonares, etc.

30 "El vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas comúnmente como material para las preparaciones farmacéuticas, y los ejemplos son cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes fluidificantes, lubricantes, etc., en forma de preparación sólida, o disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, agentes tampón, lenitivos, etc., en forma de preparación líquida. Además, en caso necesario pueden utilizarse otros excipientes tales como conservantes, antioxidantes, colorantes y edulcorantes.

Ejemplos de la carga incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, almidón de carboximetilo sódico, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, goma arábica y ácido silícico anhidro ligero.

- 5 Ejemplos del disgregante incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa cristalina.

Ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica y polivinil pirrolidona.

Ejemplos del agente fluidificante incluyen ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio.

- 10 Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, talco y sílice coloidal.

Ejemplos del disolvente incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Ejemplos del agente solubilizante incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato sódico y citrato sódico.

- 15 Ejemplos del agente de suspensión incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropil celulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerol.

Ejemplos del agente de tonicidad incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico y D-manitol.

Ejemplos del agente tampón incluyen hidrogenofosfato de sodio, acetato sódico, carbonato sódico y citrato sódico.

Ejemplos del lenitivo incluyen alcohol bencílico.

- 20 Ejemplos del conservante incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico y ácido sórbico.

Ejemplos del antioxidante incluyen sulfito sódico y ácido ascórbico.

Ejemplos del colorante incluyen un colorante alimentario (por ejemplo, colorante alimentario rojo nº 2 ó 3, o colorante alimentario amarillo nº 4 ó 5, etc.) y β -caroteno.

- 25 Ejemplos del edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirrizato dipotásico y aspartamo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía tópica, rectal, intravenosa, etc.) no sólo en el ser humano, sino también en otros mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato perro, cerdo, bovinos, caballo, oveja, mono, etc.). La dosis difiere de acuerdo con el sujeto, la enfermedad, los síntomas, la forma de dosificación, la vía de administración, etc. Por ejemplo, cuando la composición se administra por vía oral a un paciente adulto que pesa aproximadamente 60 kg, la dosis del compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia] de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, que es un ingrediente eficaz, oscila habitualmente entre aproximadamente 1 mg y 2 g al día. La dosis anteriormente mencionada puede administrarse en una sola vez o en varias partes separadas.

- 30 El compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo es adecuado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con GPR40.

"La enfermedad relacionada con GPR40" incluye la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la glucemia en ayunas alterada, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la cetoacidosis, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia, la hiperlipoproteinemia, el síndrome metabólico, la obesidad y la aterosclerosis. En especial, se ejemplifica mediante la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.

- 40 La diabetes mellitus se refiere a la diabetes mellitus tipo 1 y 2 y, preferentemente la diabetes mellitus tipo 2.

Un sujeto adecuado al que se ha administrado el compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de ellos es preferentemente un paciente con una enfermedad relacionada con GPR40 de este tipo, lo más preferentemente un paciente con una enfermedad seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.

- 45 "Tratar", "que se trata" y "tratamiento" se refieren a mejorar o curar un síntoma o una enfermedad y/o una señal asociada con la misma, y para mejorarlos.

"Prevenir", "que se previene" y "prevención" se refieren a un procedimiento para retrasar o prevenir la aparición de un

síntoma o una enfermedad y una señal asociada con la misma, un procedimiento para prevenir que el sujeto adquiriera un síntoma o una enfermedad, o un procedimiento para reducir el riesgo de que el sujeto adquiriera un síntoma o una enfermedad.

- 5 El compuesto representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo es útil como medicamento para modular la función de GPR40 (medicamento agonista de GPR40), y especialmente como agente promotor de la secreción de insulina y agente hipoglucemiante debido a su actividad agonista de GPR40.

Por ejemplo, los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus recomendados en Japón, Estados Unidos y la Organización Mundial para la Salud (OMS) son los siguientes.

- 10 De acuerdo con el criterio diagnóstico para la diabetes mellitus emitido por la Asociación Japonesa de Diabetes (JDS) en 1999, la diabetes mellitus se refiere a cualquiera de las siguientes afecciones: glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 126 mg/dl o superior, nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una carga (2hGP) con 75 g en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 200 mg/dl o superior y glucemia plasmática basal de 200 mg/dl o superior.

- 15 Además, el caso que no pertenece ni a las diabetes mellitus anteriormente mencionadas ni al tipo normal que tiene una afección de la glucemia plasmática en ayunas inferior a 110 mg/dl o una nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una carga con 75 g en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) inferior a 140 mg/dl, se define como de tipo limítrofe (regulación alterada de la glucosa: IGR).

- 20 De acuerdo con los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus publicados por la OMS en 1998 y por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997, la diabetes mellitus se refiere a una afección de la glucemia plasmática en ayunas de 126 mg/dl o superior y una nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una carga con 75 g en una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 200 mg/dl o superior.

- 25 Estos criterios también se centran en gran medida en la detección de una población diabética de alto riesgo (prediabetes). Los síntomas durante la transición de la prediabetes a la diabetes mellitus incluye la intolerancia a la glucosa (ITG), la glucemia en ayunas alterada (GAA) y una combinación de las mismas. Intolerancia a la glucosa se refiere a una afección que cumple con una glucemia plasmática en ayunas <126 mg/dl y una nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una carga con 75 g en una prueba de tolerancia oral a la glucosa \geq 140 mg/dl pero <200 mg/dl. Glucemia en ayunas alterada se refiere a una afección que cumple con una glucemia plasmática en ayunas \geq 110 mg/dl pero <126 mg/dl y una nivel de glucosa en plasma 2 horas después de una carga con 75 g en una prueba de tolerancia oral a la glucosa <140 mg/dl (ADA define la glucemia en ayunas alterada como una afección que cumple con una glucemia plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl pero <126 mg/dl).
- 30

- El compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo puede utilizarse también como medicamento para prevenir o tratar la diabetes mellitus, la diabetes mellitus limítrofe, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada determinada por los nuevos criterios anteriormente mencionados. Además, el compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo pueden prevenir la diabetes mellitus y la progresión de la diabetes mellitus limítrofe, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada hacia la diabetes mellitus.
- 35

- El compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo es útil como medicamento para tratar la diabetes mellitus con fallo secundario de la terapia con sulfonilureas. En el tratamiento de la diabetes mellitus con fallo secundario de la terapia con sulfonilureas, un compuesto de sulfonilurea o un agente promotor de la secreción de insulina de acción rápida no puede ejercer un efecto promotor de la secreción de insulina, y por lo tanto su efecto hipoglucemiante es insatisfactorio. Incluso para los pacientes con tal diabetes mellitus, puede utilizarse el compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 40

- 45 El compuesto de sulfonilurea se refiere a un compuesto que tiene una estructura de sulfonilurea o un derivado de la misma, y que incluye tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida y glibuzol.

- El agente promotor de la secreción de insulina de acción rápida se refiere a un compuesto que no tiene estructuras de sulfonilurea y que promueve la secreción de insulina de las células β pancreáticas como un compuesto de sulfonilurea, e incluye un compuesto de glinida tal como repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o una sal cálcica hidratada de las mismas.
- 50

- El compuesto espiro representado por la fórmula general [II] o [IIa], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo puede utilizarse en combinación (a veces denominado en lo sucesivo en uso combinado) con uno o más fármacos (a veces en lo sucesivo denominado fármacos en uso combinado) de una manera convencional en el campo farmacéutico.
- 55

El compuesto espiro representado por la fórmula general [II] o [IIa], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o

un solvato del mismo y el fármaco en uso combinado puede administrarse sin limitación en cuanto a los tiempos. Estos pueden administrarse al sujeto en forma de una preparación de combinación, o administrarse simultáneamente o por separado en un determinado intervalo. Pueden utilizarse como medicamento en forma de kit que comprende la composición farmacéutica de la presente invención y el fármaco en uso combinado. La dosis del fármaco en uso combinado puede emplearse de conformidad con la dosis utilizada en el campo clínico y puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto, la enfermedad, los síntomas, la forma de dosificación, la vía de administración, el tiempo de administración, la combinación, etc. El procedimiento de administración del fármaco en uso combinado no está particularmente limitado y puede emplearse cualquier procedimiento, 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 el tratamiento o la prevención de la hiperlipidemia;
- (2) un fármaco para el tratamiento o la prevención de la obesidad;
- (3) un fármaco para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus;
- (4) un fármaco para el tratamiento o la prevención de las complicaciones diabéticas, y
- (5) un fármaco para el tratamiento o la prevención de la hipertensión. Pueden utilizarse de uno a tres de los fármacos combinados anteriormente indicados en combinación con el compuesto espiro representado por la fórmula general [I] o [Ia], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

"El medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la hiperlipidemia" incluye, por ejemplo, un inductor de la apolipoproteína A1 (Apo-A1), inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), inhibidor de la lipasa endotelial, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, activador de la lipoproteína lipasa (LPL), inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), agonista de los receptores PPAR α y agonista de los receptores PPAR δ .

"El fármaco para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad" incluye, por ejemplo, un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa 1 (ACC1), inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa 2 (ACC2), agonista del receptor de la bombesina de subtipo 3 (BRS-3), inhibidor de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), antagonista del receptor del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), agonista del receptor de leptina, agonista del receptor de melanocortina (MC), antagonista del receptor del neuropéptido Y5 (NPY5), inhibidor de perilipina, inductor/activador de la proteína desacopladora (UCP), inhibidor de 11 β -HSD-1, agonista del receptor de adiponectina, activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), agonista/antagonista del receptor PPAR γ y agonista del receptor adrenérgico β 3.

"El fármaco para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus" incluye, por ejemplo, una preparación de insulina (inyección), un inhibidor de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), antagonista del receptor de glucagón, antagonista del receptor de glucocorticoides, activador de la glucoquinasa, inhibidor de la glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT), inhibidor de la glucógeno fosforilasa (GP), inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), agonista de GPR40, inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTPasa 1B), inhibidor de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), inhibidor de SGLUT, inhibidor de la 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, potenciador de la sensibilidad a la insulina, agonista del receptor de sulfonilurea (agente SU), fármaco promotor de la secreción de insulina de acción rápida (nateglinida), agonista de bajo peso molecular del receptor de tGLP-1, una preparación de insulina de bajo peso molecular por vía oral, biguanidas, un inhibidor de 11-HSD-1, agonista del receptor de adiponectina, activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), agonista/antagonista del receptor de PPAR γ y agonista del receptor β 3 adrenérgico.

"El medicamento para el tratamiento o la prevención de complicaciones diabéticas" incluye, por ejemplo, un inhibidor de la producción de productos finales de glicación avanzada (AGE), inhibidor de la aldosa reductasa, agonista del receptor de la angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) e inhibidor de la proteína quinasa C β (PKC β).

"El fármaco para el tratamiento o la prevención de la hipertensión" incluye, por ejemplo, un α -bloqueante, β -bloqueante, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de ECA), bloqueador del canal de calcio e inhibidor de la renina.

Un método ejemplar para prepara el compuesto de la presente invención se explicará más adelante en el presente documento, pero la presente invención so se limita al misma. Se entenderá que el compuesto de la presente invención puede prepararse de acuerdo con un método conocido por sí mismo. Después de la preparación del compuesto de la presente invención, el orden de las reacciones puede cambiarse adecuadamente. Particularmente, cualquier etapa puede realizarse en primer lugar o cualquier sustituyente puede someterse a la primera reacción siempre y cuando se considere que es razonable.

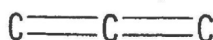
Una etapa para convertir un sustituyente (es decir, conversión o modificación adicional de un sustituyente, incluyendo, por ejemplo, oxidación o reducción de un sustituyente) puede insertarse opcionalmente entre cada etapa. Un grupo funcional reactivo, se existe alguno, puede protegerse o desprotegerse adecuadamente. Además, puede usarse adecuadamente cualquier grupo distinto de los reactivos ilustrados para promover el avance de la reacción. También, una reacción puede realizarse en condiciones anhidras (por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno) si se necesita.

Un compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y purificarse por un método convencional seleccionado adecuadamente entre cristalización, recristalización, destilación, separación líquido-líquido, cromatografía en columna y HPLC preparativa, etc. o una combinación de los mismos. En algunos casos, la siguiente etapa puede iniciarse sin aislamiento o purificación de un compuesto obtenido en cada etapa.

En los métodos de preparación más adelante en el presente documento, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de 1 a 40 °C. También en las siguientes fórmulas, un enlace representado por el símbolo:



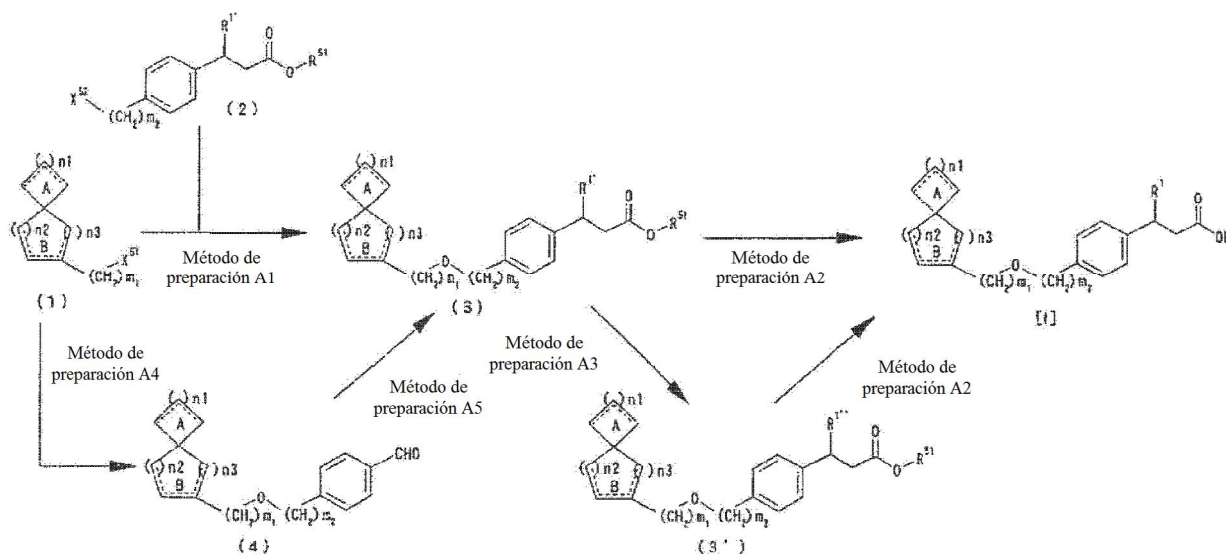
se refiere a un enlace sencillo un doble enlace, con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:



como se ha descrito anteriormente.

También, por ejemplo, "un compuesto representado por la Fórmula (1) (General)" también puede representarse como "Compuesto (1)".

Método de preparación A



(donde R^{1'} es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo fenilo, un grupo hidroxilo, un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo di(alcoxi C₁-C₆)metilo;

R^{1''} es un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆), -CONR¹¹R¹² (R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆), o un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

X⁵¹ y X⁵² son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente;

R⁵¹ es un grupo alquilo C₁-C₆; y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Se muestran Ejemplos del Método de Preparación A 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 la siguiente Etapa 1 o Etapa 1'.

Etapa 1

- 5 El Compuesto (3) puede obtenerse por condensación del Compuesto (1) en el que X^{51} es un grupo hidroxilo y el Compuesto (2) en el que X^{52} es un grupo saliente, en un disolvente a temperatura ambiente o con calor. El reactivo es preferiblemente 1,1'- (azodicarbonil)dipiperidina, trifenilfosfina o similares. El disolvente es preferiblemente, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 1'

- 10 El Compuesto (3) puede obtenerse por reacción del Compuesto (1), en el que X^{51} es un grupo hidroxilo y el Compuesto (2), en el que X^{52} es un grupo saliente, o el Compuesto (1), en el que X^{51} es un grupo saliente y el Compuesto (2), en el que X^{52} es un grupo hidroxilo, en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. El grupo saliente es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo metanosulfonilo, y más preferiblemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. La base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida.
- 15

Método de Preparación A2

- 20 Un compuesto representado por la fórmula general [I] puede obtenerse por hidrólisis del Compuesto (3) o el Compuesto (3'), en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico, o similar. El disolvente es preferiblemente, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, un disolvente 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.

Se muestran ejemplos del Método de Preparación A3 en los Métodos de Preparación A3-1 a A3-5 a continuación.

25 Método de Preparación A3-1

El Compuesto (3'), en el que R^1 es un grupo hidroxilo-alquilo C_1-C_6 puede obtenerse a partir del Compuesto (3), en el que R^1 es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo de acuerdo con las siguientes etapas.

Etapa 1

- 30 Un intermedio de aldehído puede obtenerse por desprotección del Compuesto (3), en el que R^1 es un grupo di(alcoxi C_1-C_6)metilo, en un disolvente en condiciones ácidas a temperatura ambiente o con calor. El ácido es preferiblemente ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o similares. El disolvente es preferiblemente un disolvente de cetona, tal como acetona.

Etapa 2

- 35 El Compuesto (3'), en el que $R^{1''}$ es un grupo hidroxilo-alquilo C_1-C_6 , puede obtenerse por reducción del intermedio de aldehído obtenido en la Etapa 1 anterior, en un disolvente a temperatura ambiente o con calor. El agente de reducción es preferiblemente borohidruro sódico. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como metanol.

Método de Preparación A3-2

- 40 El Compuesto (3'), en el que R^1 es un grupo alcoxi C_1-C_6 -alquilo (C_1-C_6) puede obtenerse por alquilación del Compuesto (3'), en el que $R^{1''}$ es un grupo hidroxilo-alquilo C_1-C_6 obtenido en el anterior Método de Preparación A3-1, Etapa 2, en un disolvente, en presencia de una base, y en presencia de un aditivo según se necesite, con refrigeración o calentamiento. La base es preferiblemente una amina orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina o 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina. El agente de alquilación es preferiblemente tetrafluoroborato de tri(alquilo C_1-C_6)oxonio o bromuro o yoduro de alquilo C_1-C_6 . El tetrafluoroborato de tri(alquilo C_1-C_6)oxonio es preferiblemente tetrafluoroborato de trimetiloxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio. El yoduro de alquilo C_1-C_6 es preferiblemente yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de n-propilo o yoduro de isopropilo. Cuando el agente de alquilación es bromuro o yoduro de alquilo C_1-C_6 , el aditivo es preferiblemente óxido de plata (I) o trifluorometanosulfonato de plata (I). El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o diclorometano.
- 45

Método de Preparación A3-3

El Compuesto (3'), en el que R¹ⁿ es -CONR¹¹R¹² (R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆) puede obtenerse a partir del intermedio de aldehído obtenido en el anterior Método de Preparación A3-1 Etapa 1 de acuerdo con las siguientes etapas.

5 Etapa 1

Un intermedio de ácido carboxílico puede obtenerse por oxidación del intermedio de aldehído obtenido en el anterior Método de Preparación A3-1, Etapa 1, en un disolvente, en presencia de un aditivo, a temperatura ambiente o con calor. El oxidante es preferiblemente clorito sódico, y el aditivo es preferiblemente dihidrogenofosfato sódico y 2-metil-2-buteno. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como terc-butanol, un disolvente polar, tal como agua, o una mezcla de los mismos.

Etapa 2

El Compuesto (3'), en el que R¹ⁿ es -CONR¹¹R¹² (R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆) puede obtenerse por condensación del Intermedio de ácido carboxílico obtenido en la Etapa 1 anterior y HN R¹¹R¹² (R¹¹ y R¹² son como se han definido anteriormente) de la manera habitual.

15 Método de Preparación A3-4

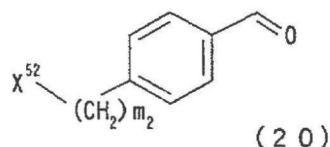
El Compuesto (3'), en el que R¹ⁿ es un grupo N-(alquil C₁-C₆)tetrazol puede obtenerse por reacción del Compuesto (3'), en el que R¹ⁿ es -CONR¹¹R¹² (R¹¹ es un átomo de hidrógeno aquí, y otros símbolos son como se han definido anteriormente), obtenido en el anterior Método de Preparación A3-3, Etapa 2, en un disolvente, en presencia de un agente de azidación y un agente de deshidratación a temperatura ambiente o con calor. El agente de deshidratación es preferiblemente anhídrido trifluorometanosulfónico. El agente de azidación es preferiblemente azida sódica. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como acetonitrilo.

Método de Preparación A3-5

El Compuesto (3'), en el que R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₆, puede obtenerse a partir del Compuesto (3), en el que R¹ es un grupo hidroxilo de la misma manera que en el anterior Método de Preparación A3-2.

25 Método de Preparación A4

El Compuesto (4) puede obtenerse a partir del Compuesto (1) y el siguiente Compuesto (20):



(donde los símbolos son como se han definido anteriormente),

de la misma manera que en el anterior Método de Preparación A1, Etapa 1 o Etapa 1'. El Compuesto (20) es preferiblemente 4-hidroxibenlaldehído.

Método de Preparación A5

El Compuesto (3) puede obtenerse a partir del Compuesto (4) de acuerdo con el siguiente método.

Se muestran ejemplos del Método de Preparación A5 en los Métodos de Preparación A5-1 a A5-2 a continuación.

Método de Preparación A5-1

35 El Compuesto (3), en el que R¹ es un grupo hidroxilo puede obtenerse mediante reacción de aldol del Compuesto (4) con un acetato representado por la fórmula: CH₃CO₂R⁵¹ (el símbolo es como se ha definido anteriormente), en un disolvente, en presencia de una base con refrigeración o a temperatura ambiente. La base es preferiblemente diisopropilamida de litio. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Método de Preparación A5-2

40 El Compuesto (3), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse a partir del Compuesto (4) de acuerdo con las siguientes etapas.

Etapa 1

An intermedio de éster α,β -insaturado puede obtenerse por reacción del Compuesto (4) con un reactivo de ácido fosfoacético de dialquilo (C_1-C_6), en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente hidruro sódico o similar. El reactivo de ácido fosfoacético de dialquilo (C_1-C_6) es preferiblemente fosfonoacetato de trietilo. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

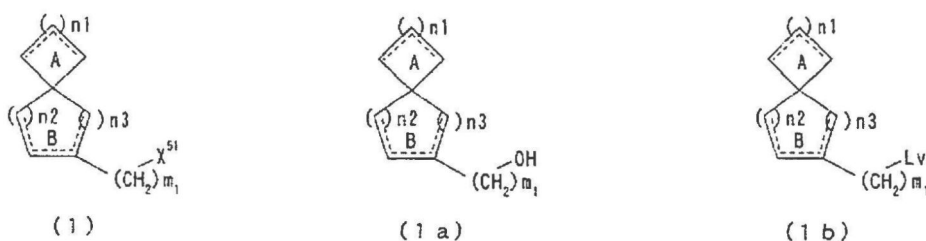
5

Etapa 2

El Compuesto (3), en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse por reducción del intermedio de éster α,β -insaturado obtenido en la Etapa 1 anterior, en un disolvente, a temperatura ambiente o con calor. El método de reducción es preferiblemente hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. El catalizador es preferiblemente paladio-carbono. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como acetato de etilo. Opcionalmente, puede añadirse como aditivo sulfuro de difenilo o similar.

10

Método de Preparación B

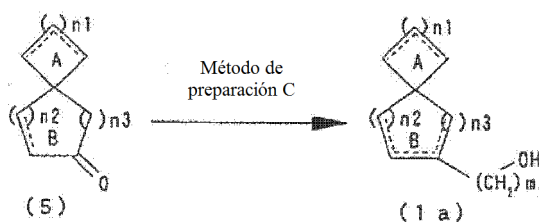


15 (en las que Lv_1 es un grupo saliente, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

El Compuesto (1) significa Compuesto (1a) o el Compuesto (1b), y el Compuesto (1b) puede producirse convirtiendo el Compuesto (1a) en un compuesto que tiene un grupo saliente, por un método general. Por ejemplo, el Compuesto (1b) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (1a) y un agente de halogenación, en un disolvente, en presencia de un aditivo, a temperatura ambiente o con calor. El agente de halogenación es preferiblemente N-bromosuccinimida. El aditivo es preferiblemente trifenilfosfina. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo.

20

Método de Preparación C

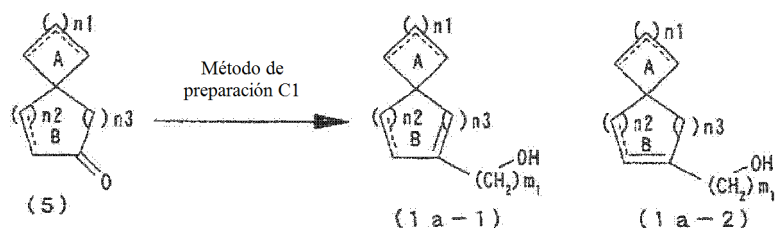


(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

25 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). El Compuesto (1a-2) o el Compuesto (1a-5), en el que el átomo de carbono en la unión espiro del anillo B del anillo espiro AB al que una cadena lateral $(CH_2)_{m_1}OH$ se enlaza en un átomo de carbono sp^2 ; o el siguiente Método de Preparación C2, para preparar el Compuesto (1a-6), El Compuesto (1a-7), El Compuesto (1a-8) o el Compuesto (1a-9), en el que 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.

30

Método de Preparación C1

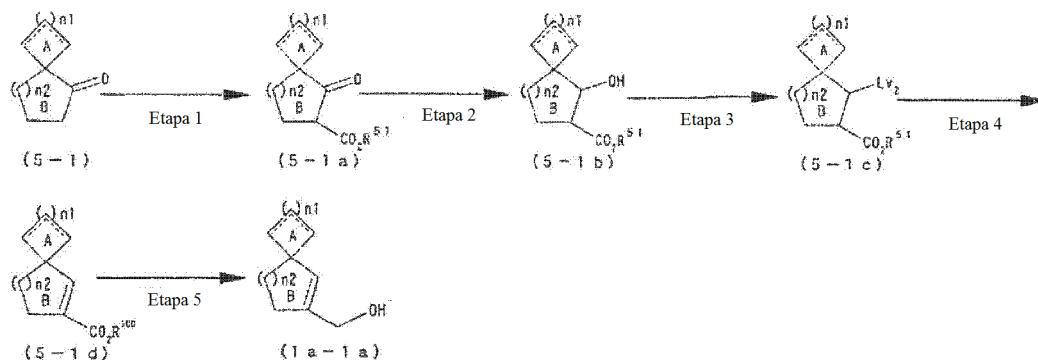


(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Se muestran ejemplos del Método de Preparación C1 en los Métodos de Preparación C1-1 a C1-3 a continuación.

5 Método de Preparación C1-1

Cuando n3 es 1 en el Compuesto (1a-1) (en el caso del Compuesto (1a-1a)):



(donde R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₆, Lv₂ es un grupo saliente y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

10 Etapa 1

El Compuesto (5-1a) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-1) con carbonato de di(alquil C₁-C₆), en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. El carbonato de di(alquil C₁-C₆) es preferiblemente carbonato de dimetilo. La base es preferiblemente hidruro sódico, terc-butóxido potásico o similares. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

15 Etapa 2

El Compuesto (5-1b) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-1a) con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente, a temperatura ambiente con calor, o por reducción catalítica del Compuesto (5-1a) con un catalizador, tal como óxido de platino, en una atmósfera de hidrógeno. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico, tal como metanol o una mezcla de los mismos.

20 Etapa 3

El Compuesto (5-1c), puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-1b) con cloruro de metanosulfonilo o similar, en un disolvente, en condiciones básicas, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente una base orgánica, tal como trietilamina o piridina. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo. Opcionalmente, puede añadirse como aditivo 4-dimetilaminopiridina o similares.

25 Etapa 4

El Compuesto (5-1d) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-1c) en un disolvente, en condiciones básicas, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

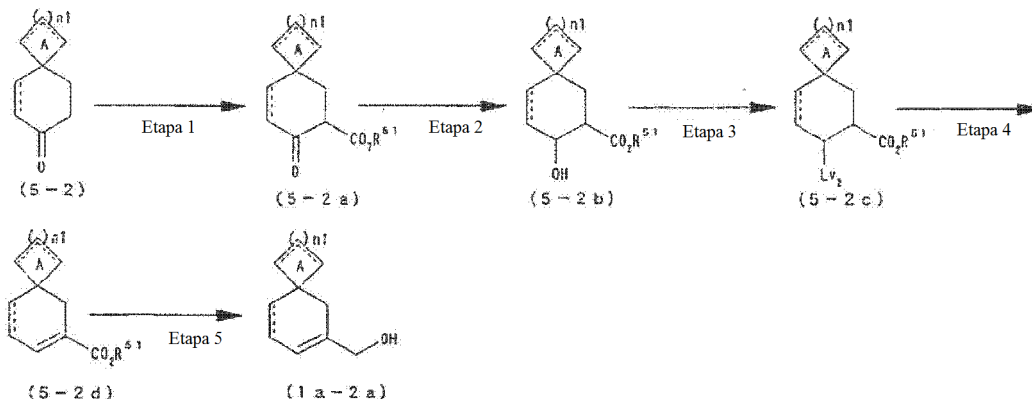
Etapa 5

30 El Compuesto (1a-1a) puede obtenerse por reducción del Compuesto (5-1d) en un disolvente, con refrigeración o a temperatura ambiente. El agente de reducción es preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio. El disolvente es

preferiblemente un disolvente 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)):



5 (donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

El Compuesto (5-2a) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-2) con carbonato de di(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. El carbonato de di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) es preferiblemente carbonato de dimetilo. La base es preferiblemente hidruro sódico o similar. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

10

Etapa 2

El Compuesto (5-2b), puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-2a) con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente, a temperatura ambiente o con calor. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico, tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

15 Etapa 3

El Compuesto (5-2c) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-2b) con cloruro de metanosulfonilo o similar, en un disolvente, en condiciones básicas a temperatura ambiente. La base es preferiblemente una base orgánica, tal como trietilamina o piridina. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo. Opcionalmente, puede añadirse como aditivo 4-dimetilaminopiridina o similares.

20 Etapa 4

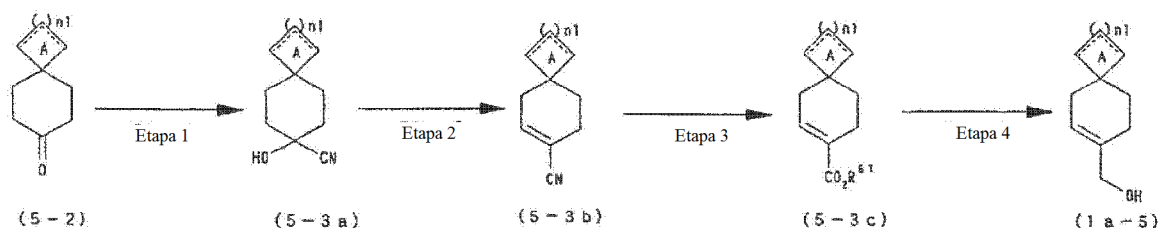
El Compuesto (5-2d) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-2c) en un disolvente, en condiciones básicas, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 5

25 El Compuesto (1a-2a) puede obtenerse por reducción del Compuesto (5-2d), en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El agente de reducción es preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio. El disolvente es preferiblemente un disolvente 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)):



30

(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

5 El Compuesto (5-3a) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-2) con un agente de cianación, en presencia de un aditivo, en un disolvente a temperatura ambiente o con calor. El agente de cianación es preferiblemente cianuro de trimetilsililo. El aditivo es preferiblemente fluoruro de tetra-n-butilamonio. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 2

10 El Compuesto (5-3b) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-3a) con un agente de cloración, en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente piridina. El agente de cloración es preferiblemente cloruro de tionilo. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

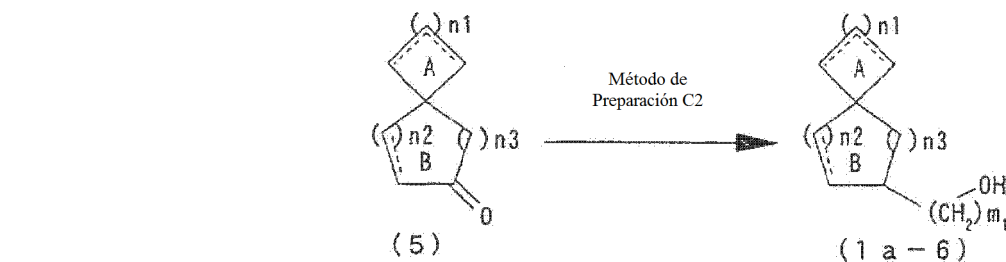
Etapa 3

15 El Compuesto (5-3c) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-3b) en un disolvente en condiciones ácidas a temperatura ambiente o con calor. El ácido es preferiblemente ácido sulfúrico concentrado. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como etanol.

Etapa 4

El Compuesto (1a-5) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5-3c) de la misma manera que en el Método de Preparación C1-1, Etapa 5.

Método de Preparación C2



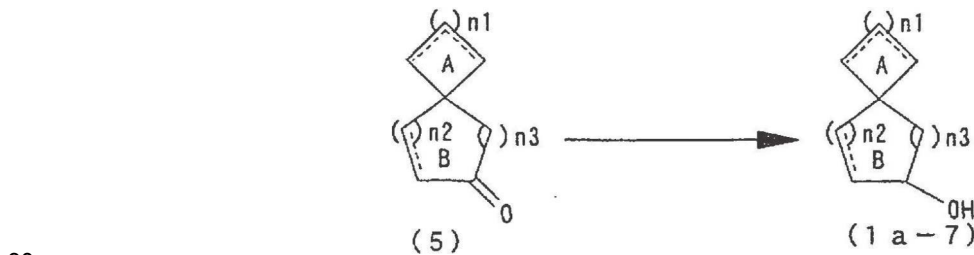
(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Se muestran ejemplos del Método de Preparación C2 en los Métodos de Preparación C2-1 a C2-3 a continuación.

25 El Compuesto (1a-6), en el que el átomo de carbono en la unión espiro del anillo B del anillo espiro AB al que una cadena lateral $(CH_2)_{m_1}OH$ se enlaza en un átomo de carbono sp^3 , puede obtenerse mediante los siguientes métodos de preparación, así como reduciendo el compuesto obtenido en el anterior Método de Preparación C1, particularmente C1-1, C1-2 o C1-3 (es decir. El Compuesto (1a-1a). El Compuesto (1a-2a) o el Compuesto (1a-5)) mediante reacción de hidrogenación catalítica.

Método de Preparación C2-1

Cuando m_1 es 0 en el Compuesto (1a-6) (en el caso del Compuesto (1a-7)):



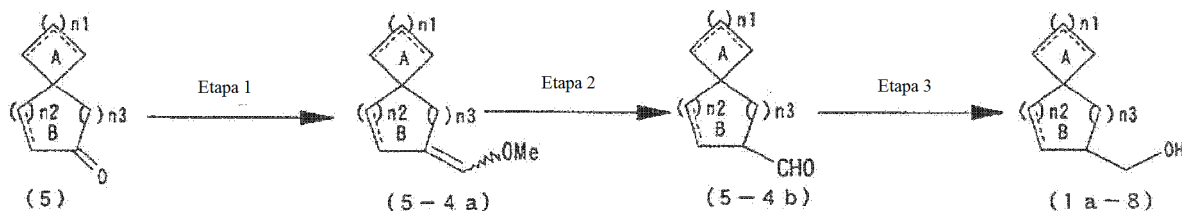
(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

El Compuesto (1a-7) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5) con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente a temperatura ambiente o con calor. El disolvente es preferiblemente un disolvente 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)):



5 (donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

El Compuesto (1a-8) puede obtenerse a través de las siguientes etapas.

Etapa 1

10 El Compuesto (5-4a) puede obtenerse por reacción del Compuesto (5) con un compuesto de diazofosfonato en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. El compuesto de diazofosfonato es preferiblemente dimetil(1-diazo-2-oxo-propil)fosfonato. La base es preferiblemente una sal de metal alcalino, tal como carbonato potásico. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como metanol.

Etapa 2

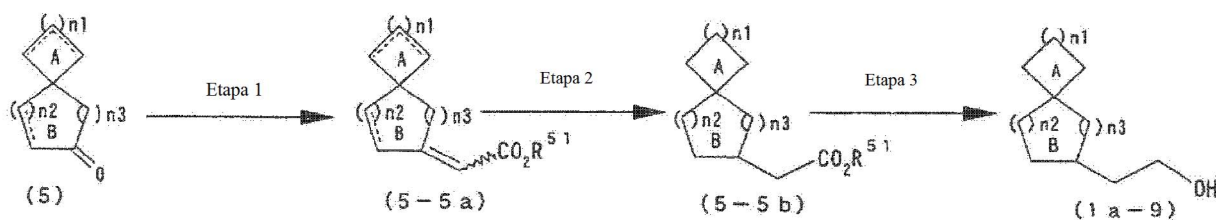
15 El Compuesto (5-4b) puede obtenerse por reacción del anterior Compuesto (5-4a), en un disolvente, en condiciones ácidas a temperatura ambiente. El ácido es preferiblemente una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como acetonitrilo.

Etapa 3

El Compuesto (1a-8) puede obtenerse por reacción del anterior Compuesto (5-4b) con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente a temperatura ambiente o con calor. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como metanol.

20 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 como se han definido anteriormente).

El Compuesto (1a-9) puede obtenerse a través de las siguientes etapas.

25 Etapa 1

El Compuesto (5-5a) puede obtenerse por reacción de Horner-Emmons del Compuesto (5) en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente terc-butóxido sódico. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

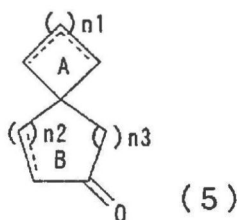
Etapa 2

30 El Compuesto (5-5b) puede obtenerse por reducción del anterior Compuesto (5-5a), en un disolvente, a temperatura ambiente. El método de reducción es preferiblemente hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. El catalizador es preferiblemente paladio-carbono. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como etanol.

Etapa 3

El Compuesto (1a-9) puede obtenerse por reducción del anterior Compuesto (5-5b), en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El agente de reducción es preferiblemente hidruro de litio y aluminio, o similar. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

5 Método de Preparación D



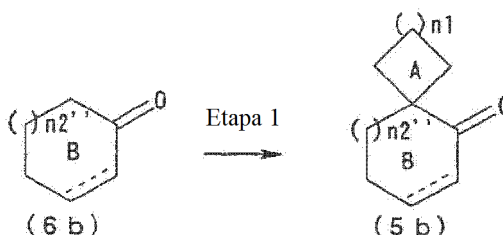
(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

El Compuesto (5) puede obtenerse de acuerdo con el siguiente Método de Preparación D1 para formar un anillo A en un compuesto que tiene el anillo B de un anillo espiro AB, o el siguiente Método de Preparación D2 para formar un anillo B en un compuesto que tiene 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

Se muestran ejemplos del Método de Preparación D1 en los Métodos de Preparación D1-1 a D1-2 a continuación.

Método de Preparación D1-1



15

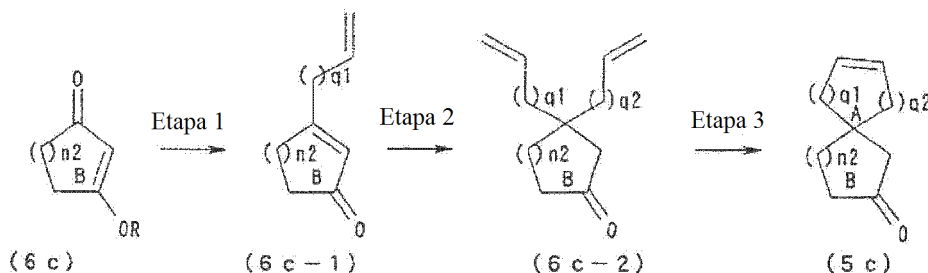
(donde n2'' es 0, 1 ó 2, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

El Compuesto (5b) puede obtenerse por reacción del Compuesto (6b) con L₁-alquileo C₂-C₆-L₂ (L₁ y L₂ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo saliente) en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente terc-butóxido potásico. El L₁-alquileo C₂-C₆-L₂ es preferiblemente L-alquileo C₂-C₆-L (L es preferiblemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo). El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno. Opcionalmente, puede usarse ultrasonido para la reacción.

20

Método de Preparación D1-2



25

(donde R es un grupo alquilo C₁-C₆, q1 es 1 ó 2, q2 es 1 ó 2, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

El Compuesto (6c-1) puede obtenerse por reacción de Grignard del Compuesto (6c), en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 2

- 5 El Compuesto (6c-2) puede obtenerse por reacción de Grignard del Compuesto (6c-1) en un disolvente, en presencia de un aditivo, a temperatura ambiente o con calor. El aditivo es preferiblemente un haluro de cobre, tal como yoduro de cobre (I) o un haluro de metal alcalino, tal como bromuro de litio. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

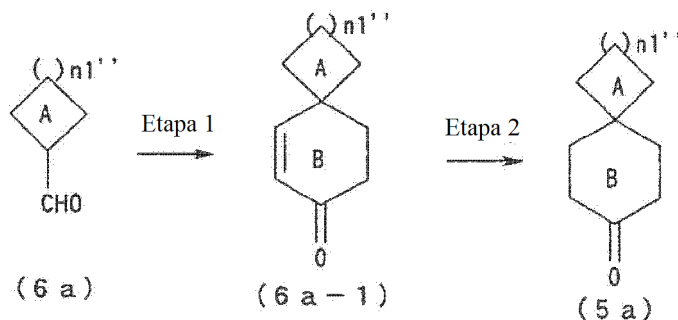
Etapa 3

- 10 El Compuesto (5c) puede obtenerse por reacción del Compuesto (6c-2) en un disolvente, en presencia de un catalizador a temperatura ambiente o con calor. El catalizador es preferiblemente un catalizador de Grubbs, tal como bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

Método de Preparación D2

Se muestran ejemplos del Método de Preparación D2 en los Métodos de Preparación D2-1 a D2-3 a continuación.

- 15 Método de Preparación D2-1



(donde $n1''$ es 2, 3, 4 ó 5, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

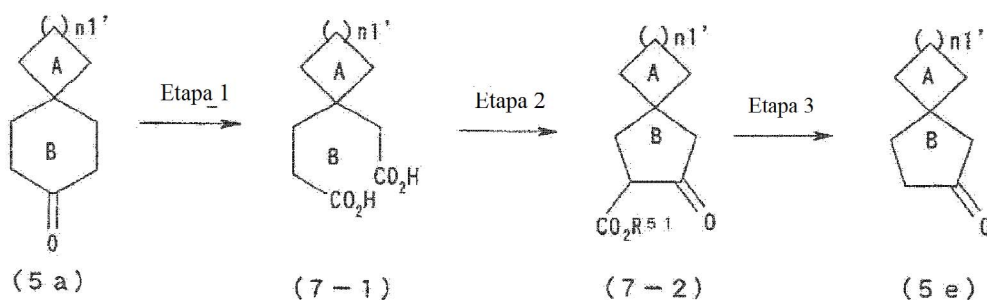
Etapa 1

- 20 El Compuesto (6a-1) puede obtenerse por reacción del Compuesto (6a) con metil vinil cetona, en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calor. El catalizador ácido es preferiblemente ácido sulfúrico concentrado. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

Etapa 2

- 25 El Compuesto (5a) puede obtenerse por reducción del Compuesto (6a-1) en un disolvente a temperatura ambiente. El método de reducción es preferiblemente hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. El catalizador es preferiblemente paladio-carbono. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Método de Preparación D2-2



(donde $n1'$ es 2, 3 ó 4, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

El Compuesto (7-1) puede obtenerse mediante oxidación del Compuesto (5a) obtenido en el Método de Preparación D2-1, en un disolvente, en condiciones básicas, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente hidróxido sódico, y el oxidante es preferiblemente permanganato potásico. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como agua.

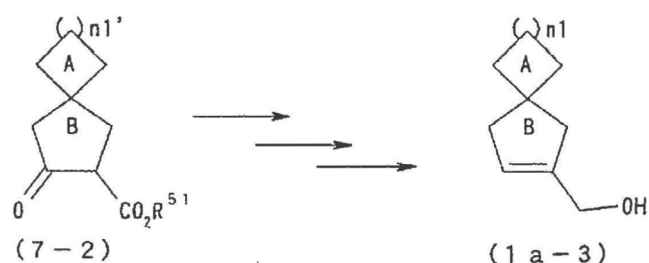
5 Etapa 2

El Compuesto (7-2) puede obtenerse por reacción del Compuesto (7-1) en un disolvente, en presencia de un agente de alquilación, en condiciones básicas, a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio. El agente de alquilación es preferiblemente bromuro de bencilo. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

10 Etapa 3

El Compuesto (5e) puede obtenerse mediante descarboxilación del Compuesto (7-2) en un disolvente por un método general. Por ejemplo, el Compuesto (5e) puede obtenerse hidrolizando el Compuesto (7-2) y calentamiento posterior.

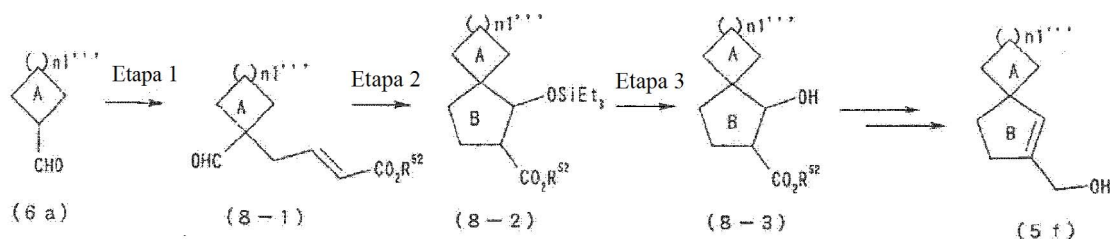
Entretanto, el Compuesto (1a-3), en el que n1 es 2, 3 ó 4, puede obtenerse por reacción del Compuesto (7-2) obtenido anteriormente, de la misma manera que en el Método de Preparación C1-1 Etapas 2 a 5.



15

(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Método de Preparación D2-3



(donde n1''' es 2 ó 3, R⁵² es un grupo alquilo C₁-C₆ y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

20 Etapa 1

El Compuesto (8-1) puede obtenerse por reacción del Compuesto (6a) con éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-butenóico en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido a temperatura ambiente o con calor. El catalizador ácido es preferiblemente ácido p-toluenosulfónico o similar. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

25 Etapa 2

El Compuesto (8-2) puede obtenerse por reacción del Compuesto (8-1) con triletilsilano, en un disolvente, en presencia de un catalizador a temperatura ambiente o con calor. El catalizador es preferiblemente cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I). El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

Etapa 3

30 El Compuesto (8-3) puede obtenerse por desprotección del compuesto (8-2) de la manera habitual.

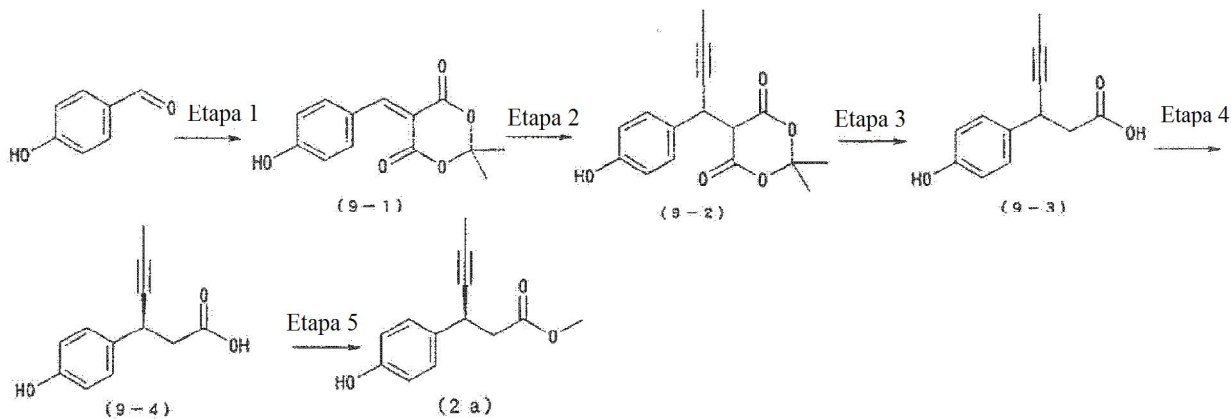
El Compuesto (5f) puede obtenerse por reacción del Compuesto (8-3) obtenido anteriormente, de la misma manera que el Método de Preparación C1-1, Etapa 3 a Etapa 5.

Método de Preparación E

El Compuesto (2) en el Método de Preparación A puede obtenerse como el siguiente Compuesto (2a), (2b), (2c) o (2d).

Se muestran Ejemplos del Método de Preparación E en los Métodos de Preparación E1 a E3 a continuación.

Método de Preparación E1



Etapa 1

El Compuesto (9-1) puede obtenerse por reacción de 4 -hidroxibenzaldehído con ácido de Meldrum en un disolvente, a temperatura ambiente o con calor. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, tal como agua.

Etapa 2

- 10 El Compuesto (9-2) puede obtenerse por reacción del Compuesto (9-1) con bromuro de 1-propinilmagnesio, en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El disolvente es preferiblemente disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 3

- 15 El Compuesto (9-3) puede obtenerse calentando el Compuesto (9-2) en un disolvente. El disolvente es preferiblemente un disolvente de cetona, tal como 3-pentanona, un disolvente polar, tal como agua, o una mezcla de los mismos.

Etapa 4

- 20 El Compuesto ópticamente activo (9-4) puede obtenerse por reacción del Compuesto (9-3) con un compuesto básico ópticamente activo, en un disolvente, seguido de recristalización y desalación de la manera habitual. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como 2-propanol. El compuesto básico ópticamente activo es preferiblemente (1S,2R)-1-amino-2-indanol o (S)- α -metilbencilamina.

Etapa 5

- 25 El Compuesto (2a) puede obtenerse por reacción del Compuesto (9-4) con un agente de alquilación, en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El agente de alquilación es preferiblemente trimetilsilildiazometano, o similar. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno, un disolvente alcohólico, tal como metanol o una mezcla de los mismos.

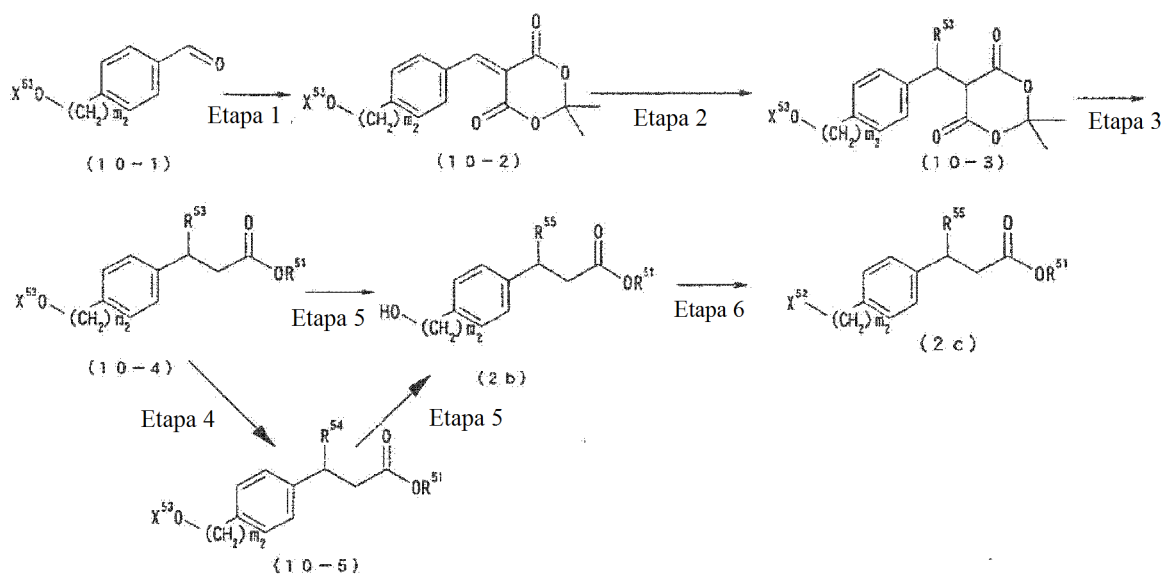
El Compuesto (2a) que es racemato, puede obtenerse a partir del Compuesto (9-3) realizando esta etapa.

Método de Preparación E2

El Compuesto (2b) o (2c) puede obtenerse de acuerdo con los siguiente métodos, así como el Método de Preparación E1.

- 30 Un ejemplo del Método de Preparación E2 se muestra en el Método de Preparación E2-1 a continuación.

Método de Preparación E2-1



(donde X⁵³ es un grupo protector hidroxilo, R⁵³ es un grupo alquililo C₂-C₆, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo 2-oxazolilo); R⁵⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆ o un grupo di(alcoxi C₁-C₆)metilo; R⁵⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquililo C₂-C₆, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo 2-oxazolilo) o un grupo di(alcoxi C₁-C₆)metilo; y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Etapa 1

El Compuesto (10-2) puede obtenerse por reacción del Compuesto (10-1) con ácido de Meldrum en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido y un aditivo a temperatura ambiente o con calor. El ácido es preferiblemente ácido acético. El aditivo es preferiblemente pirrolidina. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

Etapa 2

El Compuesto (10-3) puede obtenerse por reacción del Compuesto (10-2) con un agente nucleófilo en un disolvente con refrigeración o a temperatura ambiente. El agente nucleófilo es preferiblemente bromuro de alquilmagnesio C₂-C₆, bromuro de fenilmagnesio o similar. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano.

Etapa 3

El Compuesto (10-4) puede obtenerse calentando el Compuesto (10-3) en un disolvente. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como etanol, un disolvente polar, tal como piridina, o una mezcla de los mismos.

Etapa 5

El Compuesto (2b) puede obtenerse por desprotección de X⁵³, que es un grupo protector hidroxilo en el Compuesto (10-4) o el Compuesto (10-5), de la manera habitual. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo 2-tetrahidropiraniilo, el compuesto puede obtenerse por reacción del Compuesto (10-4) o el Compuesto (10-5) en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido, a temperatura ambiente o con calor. El ácido es preferiblemente ácido canforsulfónico. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como etanol.

Etapa 6

El Compuesto (2c) puede obtenerse por reacción del Compuesto (2b) con un agente de halogenación en un disolvente, en presencia de un aditivo, a temperatura ambiente o con calor. El agente de halogenación es preferiblemente N-bromo-succinimida. El aditivo es preferiblemente trifenilfosfina. El disolvente es preferiblemente un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo.

Etapa 4

El Compuesto (10-5) puede obtenerse a partir del Compuesto (10-4) de acuerdo con los siguientes métodos.

Etapa 4-1

- 5 El Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆ puede obtenerse por reducción del Compuesto (10-4), en el que R⁵³ es un grupo alquínico C₂-C₆, en un disolvente a temperatura ambiente. El método de reducción es preferiblemente hidrogenación catalítica, y el catalizador es preferiblemente paladio-carbono. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico, tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

Etapa 4-2

- 10 El Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ is a C₂-C₆alquénico group can be obtained by reducción of Compound (10-4), en el que R⁵³ is a C₂-C₆alquínico group en un disolvente a temperatura ambiente. The reducción method is preferiblemente hidrogenación catalítica, and the catalyst is preferiblemente paladio-barium sulfato. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico, tal como metanol, o una mezcla de los mismos.

15 Etapa 4-3

El Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo di(alcoxi C₁-C₆)metilo, puede obtenerse a partir del Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo alquénico C₂-C₆, a través de las siguientes etapas.

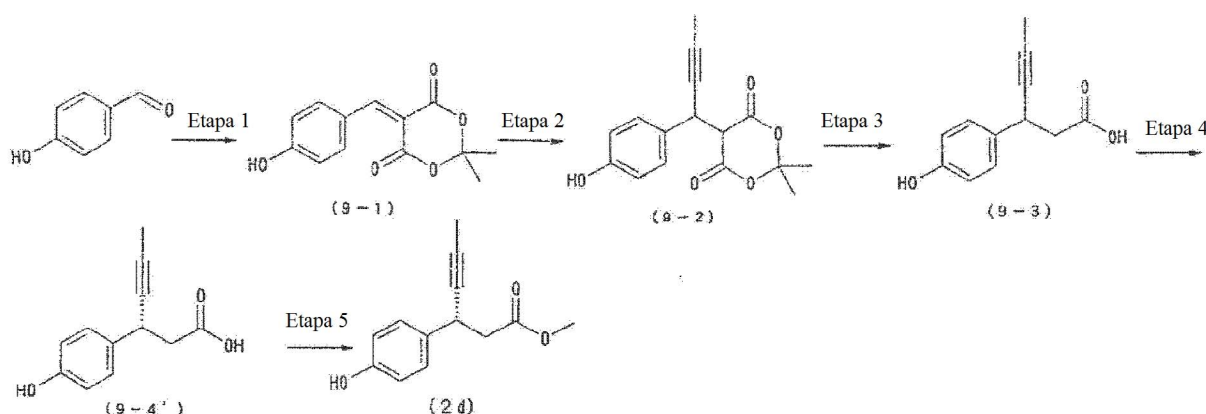
Etapa 4-3-1

- 20 El Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo aldehído puede obtenerse mediante oxidación en dos etapas del Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo alquénico C₂-C₆, en un disolvente, en presencia de una base, a temperatura ambiente. La base es preferiblemente 2,6-lutidina. El oxidante para la primera etapa es preferiblemente tetraóxido de osmio, y el oxidante para la segunda etapa es preferiblemente peryodato sódico. El disolvente es preferiblemente un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano, un disolvente polar, tal como agua o una mezcla de los mismos.

25 Etapa 4-3-2

El Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo di(alcoxi C₁-C₆)metilo puede obtenerse por reacción del Compuesto (10-5), en el que R⁵⁴ es un grupo aldehído, obtenido en la Etapa 4-3-1 anterior, en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido, a temperatura ambiente o con calor. El ácido es preferiblemente ácido canforsulfónico. El disolvente es preferiblemente un disolvente alcohólico, tal como metanol.

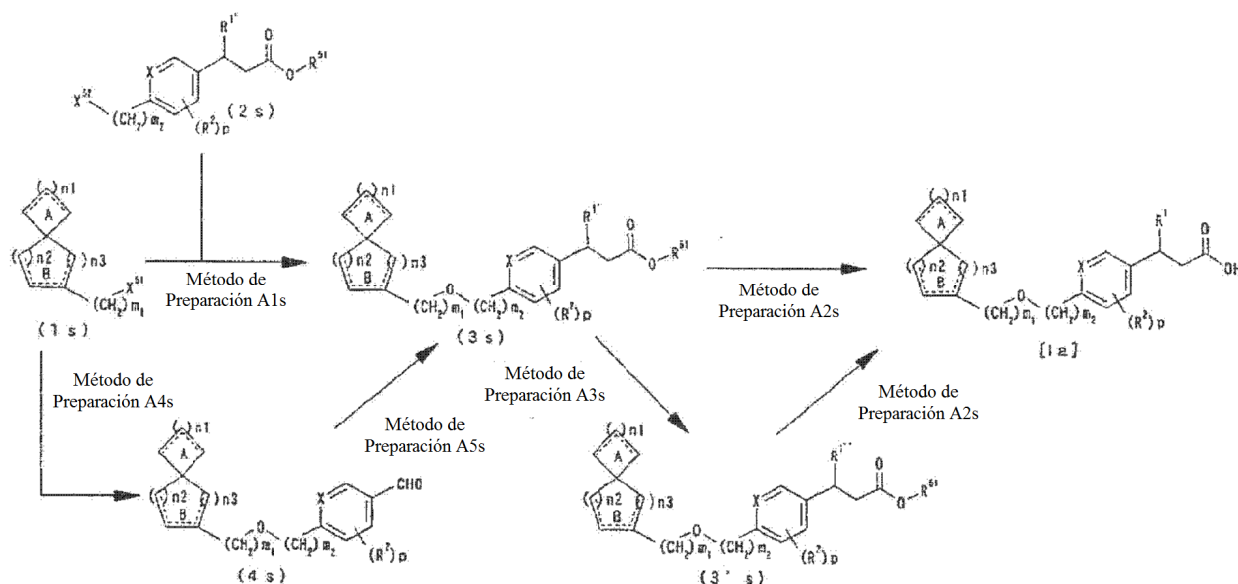
30 Método de Preparación E3



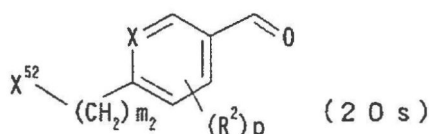
El Compuesto (9-4') o el Compuesto (2d) puede obtenerse mediante la misma reacción que en el Método de Preparación E1-1, usando (1R,2S)-1-amino-2-indanol o (R)- α -metilbencilamina, como un compuesto básico ópticamente activo en la Etapa 4.

- 35 Método de Preparación As de un compuesto representado por la fórmula general [Ia] (Métodos de Preparación A1s, A2s, A3s, A4s y A5s) puede realizarse de la misma manera que en el Método de Preparación A de un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] (Métodos de Preparación A1, A2, A3, A4 y A5), respectivamente.

Método de Preparación As



(donde los símbolos son como se han definido anteriormente, y en el Método de Preparación A4s, el siguiente Compuesto (20s):



5

(donde los símbolos son como se han definido anteriormente) puede usarse).

Quando X es un átomo de nitrógeno y m_2 es 0 en la fórmula general [1a], se prefiere el Método de Preparación A1s siguiente al Método de Preparación A1 anterior.

Método de Preparación A1s

10 Etapa 1

El Compuesto (3s), en el que X en la fórmula general [1a] es un átomo de nitrógeno, puede obtenerse por reacción del Compuesto (1s), en el que X^{51} es un grupo hidroxilo y el Compuesto (2s), en el que m_2 es 0 y X^{52} es un átomo de bromo o un átomo de yodo, en un disolvente, en presencia de una base y un aditivo a temperatura ambiente o con calor. La base es preferiblemente carbonato de cesio. El aditivo es preferiblemente acetato de paladio (II), 2-(di-terc-butilfosfina)-1,1'-binaftilo o similar. El disolvente es, por ejemplo, preferiblemente, un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

15

Método de Preparación Es

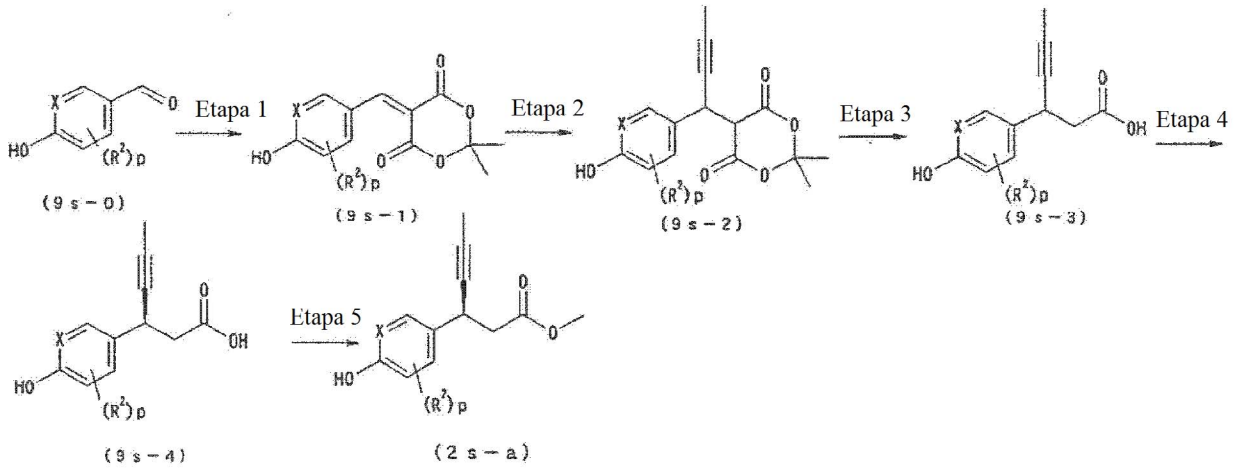
El Compuesto (2s) en el Método de Preparación As puede obtenerse como el siguiente Compuesto (2s-a), Compuesto (2s-b), Compuesto (2s-c) o el Compuesto (2s-d). Estos compuestos pueden obtenerse de la misma manera que en el anterior Método de Preparación E (Método de Preparación E1, E2 o E3).

20

Se muestran ejemplos del Método de Preparación Es en los Métodos de Preparación Es1 a Es3 siguientes.

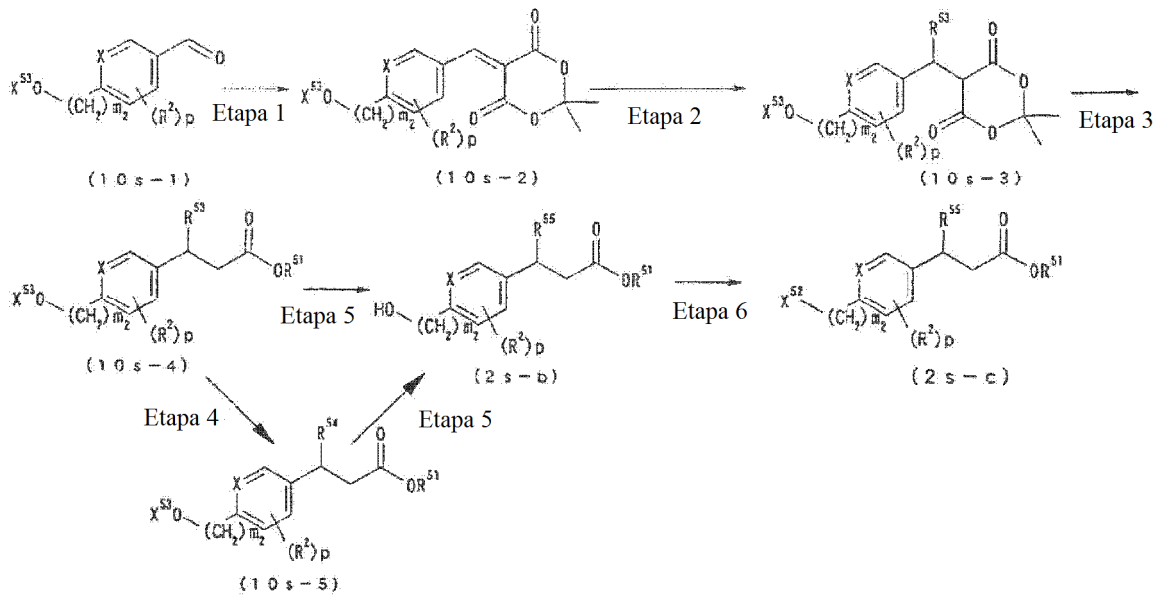
25

Método de Preparación Es1



(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

Método de Preparación Es2



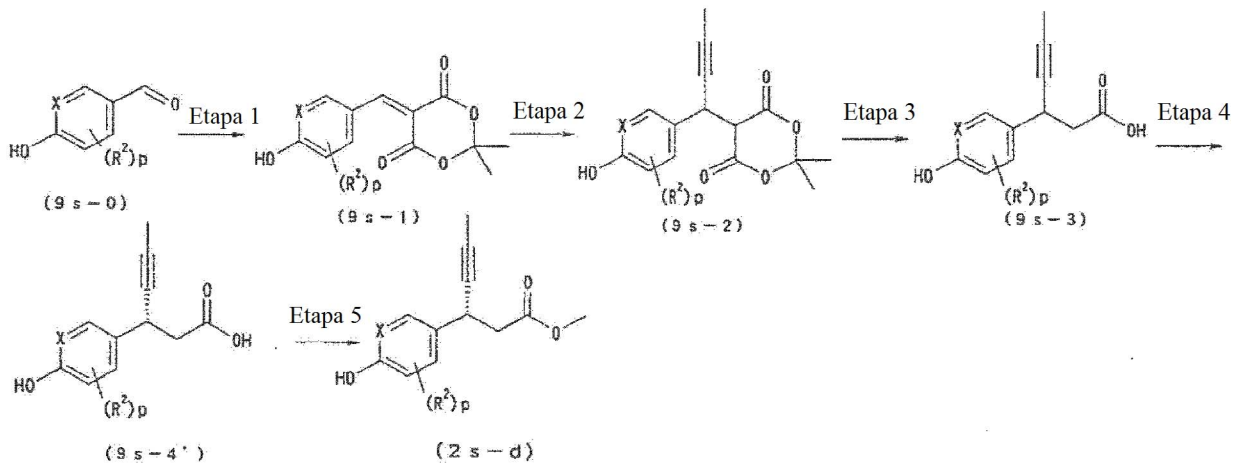
5

(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

10

15

Método de Preparación Es3



(donde los símbolos son como se han definido anteriormente).

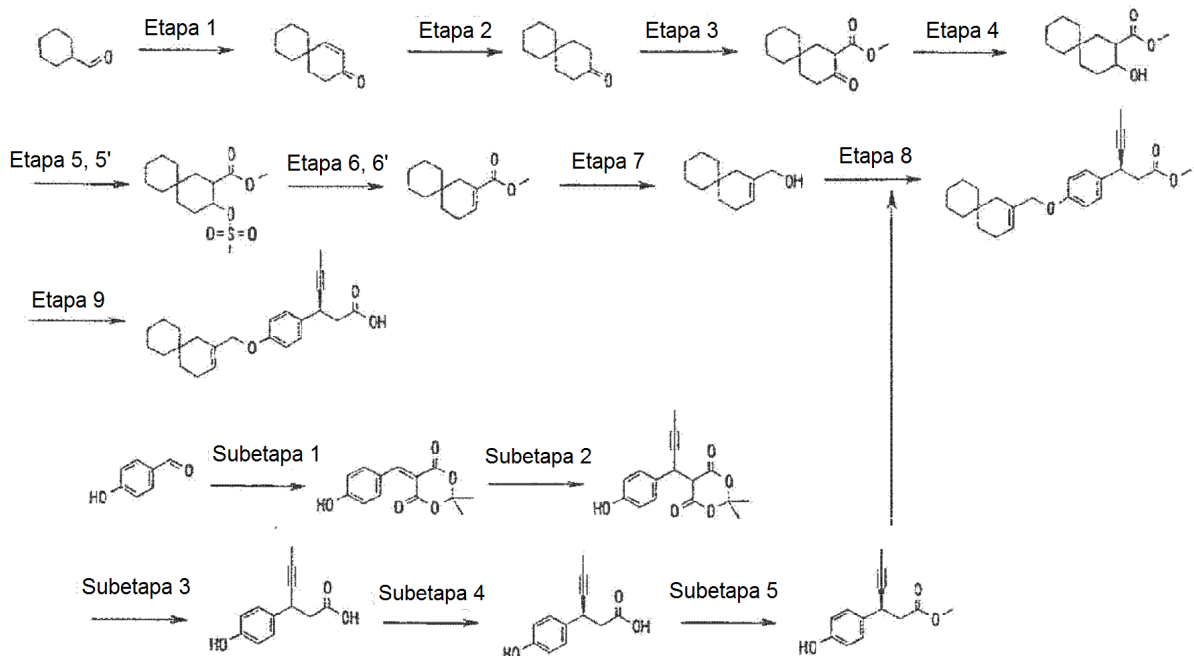
Ejemplos

- 5 El método de preparación de la presente invención se explicará más adelante en el presente documento en detalle con los ejemplos proporcionados, pero la presente invención so se limita a los mismos.

En los siguientes ejemplos, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de 1 a 40 °C. En los ejemplos, "%" se refiere a % en peso, a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

- 10 Preparación de Ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

- 15 A una solución de ciclohexanocarbaldehído (10,7 ml) en tolueno (100 ml) se le añadieron 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 después se calentó a reflujo mientras se agitaba durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de separación de la capa orgánica. Luego, después de que la capa acuosa se extrajera con tolueno, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:20 a 1:12) para dar espiro[5,5]undec-1-en-3-ona (8,9 g).

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,63-1,45 (10H, m), 1,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,44 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 10,2 Hz).

5 Etapa 2

A una solución de espiro[5,5]undec-1-en-3-ona (8,9 g) obtenida en la Etapa 1 en tetrahidrofurano (360 ml) se le añadió paladio al 5% carbón (0,89 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener espiro[5,5]undecan-3-ona (9,3 g).

10 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,54-1,43 (10H, m), 1,71 (4H, t, J = 7, 2 Hz), 2,33 (4H, t, J = 7,2 Hz).

Etapa 3

A una solución de carbonato de dimetilo (17,9 g) en tetrahidrofurano (130 ml) se le añadieron hidruro sódico al 60% (9,9 g) y *tert*-butóxido potásico (0,14 g). A la mezcla se le añadió una solución de espiro[5,5]undecan-3-ona (20,6 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 2, en tetrahidrofurano (120 ml) a 85 °C durante 2 horas, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 85 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de la adición de una solución acuosa al 15% de ácido acético (94,2 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido 3-oxo-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (29,6 g).

15 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,26-1,53 (14H, m a), 2,07 (2H, s), 2,26 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,76 (3H, s), 12, 13 (1H,s).

20 Etapa 4

A una solución de éster metílico del ácido 3-oxo-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (29,6 g) obtenida en la Etapa 3, en un disolvente mixto de metanol (200 ml)-tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió en tres porciones borohidruro sódico (4,67 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 1 hora. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, los extractos insolubles resultantes se retiraron por filtración. El metanol en el filtrado se evaporó al vacío, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (proporción en volumen) = 1:10 a 1:3) para dar éster metílico del ácido trans-3-hidroxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (4,15 g) y éster metílico del ácido cis-3-hidroxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (4,9 g).

30 RMN¹H (isómero trans, CDCl₃) 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, s a), 3,72 (3H, s), 3,74-3,80 (1H,m).

RMN¹H (isómero cis, CDCl₃) 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, 2,3 Hz), 3,08 (1H, s a), 3,71 (3H,s), 4,16-4,20 (1H, m).

Etapa 5

35 A una solución de éster metílico del ácido trans-3-hidroxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (2,0 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 4 en cloroformo (40 ml), se le añadieron sucesivamente trietilamina (1,7 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,75 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido trans-3-metanosulfonilo-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (3,0 g).

40 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,14- 1, 31 (5H, m), 1, 40- 1, 46 (8H, m a), 1,72-1,81(2H, m),1,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,17-2,23 (1H, m), 2,77 (1H, ddd, J = 5,0, 13, 2, 11, 4 Hz), 3,00 (3H, s), 3,72 (3H, s).

Etapa 5'

45 A una solución de éster metílico del ácido cis-3-hidroxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (1,2 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 4 en cloroformo (25 ml), se le añadieron sucesivamente piridina (0,6 ml), 4-dimetilaminopiridina (32 mg) y cloruro de metanosulfonilo (1,85 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo dos veces. La capa orgánica se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido cis-3-metanosulfonilo-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (1,7 g).

50 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,27-1,60 (10H, m a), 1,6 5 (2H, d, J = 8,5 Hz), 1,70-1,76 (1H, m), 1,84 (1H, dt, J = 15,1, 2,2 Hz), 2,13 (1H, dd, J = 15,1,3,2 Hz), 2,58 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 2,69 (1H, dt, J = 13,1, 3,2 Hz), 3,00 (3H,s), 3,07-3,09

(1H,m), 3,72 (3H, s).

Etapa 6

5 A una solución de éster metílico del ácido trans-3-metanosulfoniloxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (3,0 g) obtenida en la Etapa 5 en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,65 ml) , seguido de agitación de la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido espiro[5,5]undec-2-eno-2-carboxílico (1,9 g).

10 RMN¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 6'

Éster metílico del ácido cis-3-metanosulfoniloxi-espiro[5,5]undecano-2-carboxílico (1,7 g) obtenido en la Etapa 5' se sometió a la reacción en la misma condición que en la Etapa 6, para dar éster metílico del ácido espiro [5,5]undec-2-eno-2-carboxílico (0,42 g).

15 Etapa 7

20 A una solución de éster metílico del ácido espiro[5,5]undec-2-eno-2-carboxílico (1,9 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 6 ó 6' en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (21 ml), en una atmósfera de argón a -70 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -70 °C durante 1 hora. Luego, después de adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar espiro[5,5]undec-2-en-2-il-metanol (1,59 g).

RMN¹H (CDCl₃) 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 = 4,9 Hz), 5,61-5,65 (1H, m).

25 Etapa 8

30 A una solución de espiro[5,5]undec-2-en-2-il-metanol (0,45 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 7 en tetrahidrofurano (7 ml), se le añadieron sucesivamente éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (0,73 g) obtenido en la Subetapa 5 que se describe más adelante, trifenilfosfina (0,92 g) y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (0,6 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,82 g).

35 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,34 (5H, m), 1,40-1,46 (7H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,90 (2H, s), 2,04 (2H, s), 2,64 (1H, dd, J = 15,1, 7,1 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,1, 8,3 Hz), 3,66 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 4,34 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Etapa 9

40 A una solución de éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,82 g) obtenida en la Etapa 8 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (4 ml)-metanol(4 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego, después de adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en 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.

Subetapa 1

45 A una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (35 g) en agua (300 ml) calentada hasta 75 °C se le añadió una suspensión de ácido de Meldrum (43,4 g) en agua (300 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción sucesivamente a 75 °C durante 8,5 horas, a temperatura ambiente durante 14 horas y en refrigeración con hielo durante 2 horas. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó al vacío para dar 5-(4-hidroxibencilideno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (47,3 g).

50 RMN¹H (DMSO-d₆) δ: 1,71 (6H, s) , 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz) , 8,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, s), 10,93 (1H, s).

Subetapa 2

- A una solución 0,5 M de tetrahidrofurano de bromuro de 1-propinilmagnesio (800 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(4-hidroxibencilideno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (47,3 g) obtenida en la Subetapa 1, en tetrahidrofurano (650 ml) en una atmósfera de argón a 11 °C durante 40 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (34 g/l) y hexano (1 l) seguido de retirada de la capa orgánica. Después de añadir una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfato potásico a la capa acuosa y ajustar a pH a 1, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 5-[1-(4-hidroxifenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (54,8 g).
- 10 RMN¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,81 (3H, d, J = 2,6 Hz), 4,60 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,83 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,30 (1H, s).

Subetapa 3

- A una suspensión de 5-[1-(4-hidroxifenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (54,8 g) obtenida en la Subetapa 2, en 3-pentanona (200 ml), se le añadió agua (100 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa de la mezcla de reacción se saturó con cloruro sódico, seguido de extracción con 3-pentanona. La capa orgánica se secó y se concentró, seguido de recristalización del residuo en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano para dar ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (34,2 g).
- 20 RMN¹H (DMSO-d₆) δ: 1,76 (3H, s), 2,55 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,87 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,68 (2H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 7,13 (2H, dd, J = 8,6, 1,2 Hz), 9,28 (1H, s), 12,20 (1H, s).

Subetapa 4

- A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (34,2 g) obtenida de la misma manera que en Subetapa 3 en 2-propanol (560 ml) se le añadió una solución de (1S,2R)-1-amino-2-indanol (26,1 g) en 2-propanol (560 ml) a 70 °C. Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, el cristal resultante se recogió por filtración y se disolvió con calor en 2-propanol (1,1 l). Después de agitar esta mezcla adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas, el cristal resultante se recogió por filtración y se disolvió con calor en 2-propanol (800 ml). Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, el cristal resultante se recogió por filtración y se suspendió en acetato de etilo (150 ml)-agua (60 ml). A la suspensión se le añadió una solución acuosa de hidrógenosulfato potásico con agitación vigorosa hasta que la suspensión se volvió una solución. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,9 g, 99,4% ee). La pureza óptica se determinó por análisis de HPLC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD-RH, fase móvil: solución acuosa al 15% v/v de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,01%).
- 30

Subetapa 5

- A una solución de ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,9 g) obtenida en la Subetapa 4, en un disolvente de mezcla de tolueno (100 ml)-metanol (33 ml) se le añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano hexano (2 M, 32 ml) en refrigeración con hielo durante 10 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,93 ml), seguido de concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:3 a 1:2) para dar éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (10,6 g).
- 40 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,84 (3H, d, J = 2,6 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 15,2, 7,1 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 15,3, 8,3 Hz), 3,67 (3H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 4,80 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 2

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



- A una solución del compuesto (0,77 g) obtenido en el Ejemplo 1 en etanol (7 ml) se le añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después de la adición de etano al residuo, la mezcla de reacción se concentró adicionalmente dos veces por destilación aceotrópica (en lo sucesivo, abreviado como "destilado aceotrópicamente con etanol"). El residuo se secó al vacío para dar sal de sodio del ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
- 50

(0,73 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 3

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[5,6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Etapa 1

- 5 De la misma manera que en las Etapas 1 a 7 del Ejemplo 1, se obtuvo espiro[5,6]dodec-2-en-2-il-metanol de cicloheptanocarbaldehído.

RMN ^1H (CDCl₃) 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).

Etapa 2

- 10 De la misma manera que en las Etapas 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 la Etapa 1 anterior.

Ejemplo 4

Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[5,6]dodec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto deseado se obtuvo del compuesto obtenido en el Ejemplo 3.

- 15 Ejemplo 5

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Etapa 1

De la misma manera que en las Etapas 1 a 7 del Ejemplo 1, se obtuvo espiro[4,5]dec-7-en-7-il-metanol a partir de ciclopentanocarbaldehído.

- 20 RMN ^1H (CDCl₃) δ : 1,22 (1H, s a), 1,37-1,42 (4H, m), 1,46 (2H, t, J = 6,4 Hz), 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).

Etapa 2

De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 1, el compuesto deseado se obtuvo del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

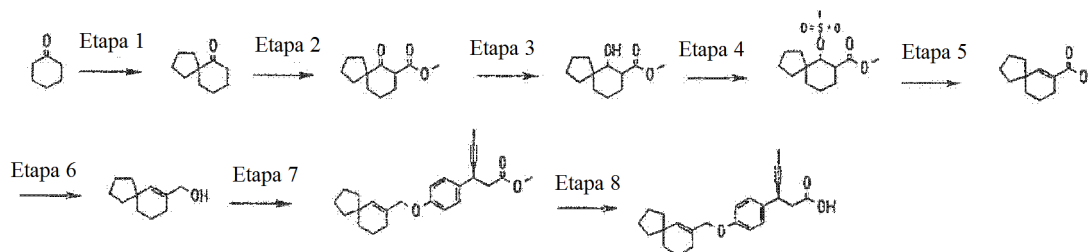
- 25 Ejemplo 6

Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-7-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto deseado se obtuvo del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

- 30 Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

- 35 A una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (22,4 g) en tolueno (120 ml) se le añadió una solución de ciclohexanona (9,82 g) y 1,4-dibromobutano (21,6 g) en tolueno (30 ml) mientras se agitaba, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 95 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de añadir agua enfriada con hielo (100 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (50 ml) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó.

Luego, después de extraer la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se destiló al vacío (90 a 100 °C/3 a 4 mmHg) para dar espiro[4,5]decan-6-ona (7,85 g).

5 RMN¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 2

10 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (4,59 g) y *terc*-butóxido potásico (1,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió carbonato de dimetilo (7,89 ml) en una atmósfera de argón a 85 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de espiro[4,5]decan-6-ona (8,74 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 1, en tetrahidrofurano (70 ml) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar con hielo, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente ácido acético (7,3 ml), agua (85 ml) y acetato de etilo (175 ml), seguido de separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:100 a 1:90) para dar éster metílico del ácido 6-oxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (9,99 g).

15 RMN¹H (CDCl₃) 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, 6,2 Hz), 3,74 (1,5H, s), 3,74 (1,5H, s), 12,41 (0,5H, s).

Etapa 3

20 A una solución de éster metílico del ácido 6-oxo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (9,99 g) obtenido en la Etapa 2 en metanol (200 ml) se le añadió óxido de platino (0,2 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno (<0,3 Mpa) a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. Después de añadir acetato de etilo (30 ml) y n-hexano (30 ml) al residuo, los extractos insolubles resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y después se secó al vacío para dar éster metílico del ácido 6-hidroxi-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (10,11 g).

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,18-2,12 (13H, m), 2,31-2,56 (2H, m), 2,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,64-3,75 (4H, m).

25 Etapa 4

30 A una solución de éster metílico del ácido 6-hidroxi-espiro[4,5]decano-7-carboxílico (10,1 g) obtenido en la Etapa 3 y trietilamina (19,9 ml) en cloroformo (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (5,2 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, después de la adición de trietilamina (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar con hielo, se añadieron agua helada (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar un éster metílico del ácido 6-metanosulfonilo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico en bruto (22 g).

Etapa 5

35 A una solución de éster metílico del ácido 6-metanosulfonilo-espiro[4,5]decano-7-carboxílico en bruto (22 g) obtenido en la Etapa 4 en tetrahidrofurano (135 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (13,8 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar con hielo y de añadir una solución acuosa 1 N 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 se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano (proporción en volumen) = 3:97 a 25:75) para dar éster metílico del ácido espiro[4,5]dec-6-eno-7-carboxílico (5,485 g).

40 RMN¹H (CDCl₃) 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, s a).

Etapa 6

45 A una solución de éster metílico del ácido espiro[4,5]dec-6-eno-7-carboxílico (3,50 g) obtenido en la Etapa 5 en tetrahidrofurano (70 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (54,6 ml), en una atmósfera de argón a -70 °C durante 15 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -70 °C durante 2 horas. Después de aumentar la temperatura hasta -15 °C, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (60 ml) y acetato de etilo (100 ml), seguido de separación de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 3:97 a 15:85) para dar espiro[4,5]dec-6-eno-7-metanol (2,375 g).

50 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,25-1,30 (1H, m), 1,42-1,47 (6H, m), 1,60-1,69 (6H, m), 1,97 (2H, dd a, J = 6,3, 6,3 Hz), 3,98 (2H, s), 5,46 (1H, s).

Etapa 7

- A una solución de espiro[4,5]dec-6-eno-7-metanol (1,0 g) obtenida en la Etapa 6, éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (1,77 g) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1 y trifetilfosfina (2,64 g) en tetrahidrofurano (14 ml), se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,26 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de que se concentrara la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (15 ml) y hexano (45 ml) se al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los insolubles resultantes se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 4:96 a 8:92) para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2,085 g).
- 10 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,45-1,48 (6H, m), 1,62-1,69 (6H, m), 1,82 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,03 (2H, brdd, J = 6,3, 6,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 15,2, 7,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 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).

Etapa 8

- 15 A una solución de éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,33 g) obtenido en la Etapa 7 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano(13 ml)-metanol (13 ml), se le añadió una solución acuosa del ácido hidróxido sódico 2 N (4,6 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (5,1 ml), acetato de etilo (100 ml) y sulfato sódico (50 g), seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 20:80) para dar ácido (S)-3-4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (895 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 8

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



- 25 A una solución de ácido (S)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,12 g) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 7 en etanol (30 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,97 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se destiló dos veces azeotrópicamente con etanol. El residuo se secó al vacío a 60 °C durante un día para dar sal sódica 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 de ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Etapa 1

- 35 De la misma manera que en las en Etapas 1 a 6 del Ejemplo 7, se obtuvo espiro[5,5]undec-1-en-2-il-metanol a partir de ciclohexanona y 1,5-dibromopentano.

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,53 (12H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,62 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 1,97 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,55 (1H, s).

Etapa 2

- 40 De la misma manera que en las en Etapas 7 a 8 del Ejemplo 7, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

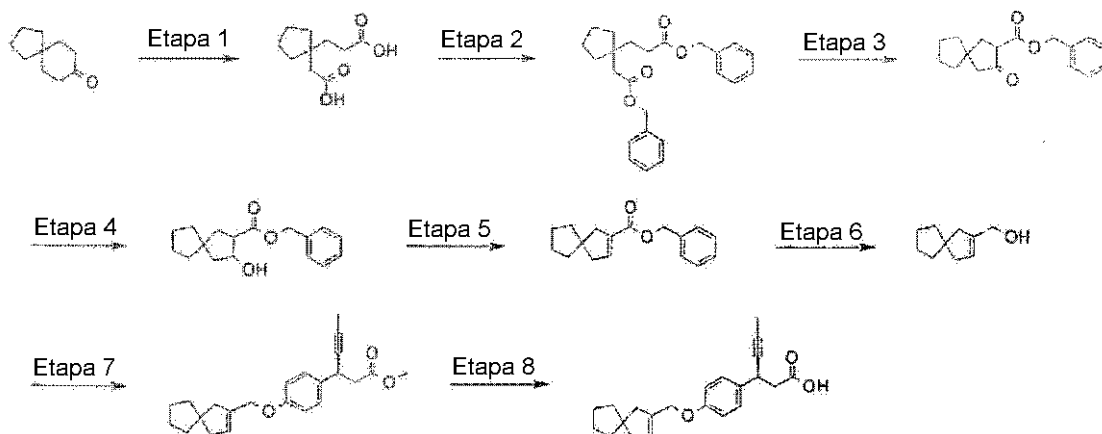
Ejemplo 10

Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[5,5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 8, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

- 5 A una solución de permanganato potásico (55,3 g) en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (300 ml) se le añadió espiro[4,5]decan-8-ona (10,6 g) obtenida a partir de ciclopentanocarbaldehído de la misma manera que en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de sulfito sódico, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los extractos insolubles de la mezcla de reacción se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con éter dietílico. 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 se concentró para dar un producto bruto (12,75 g) que contenía ácido 3-(1-carboximetil-ciclopentil)-propiónico.

Etapa 2

- 15 A una solución del producto bruto (12,75 g) que contenía ácido 3-(1-carboximetil-ciclopentil)-propiónico obtenido en la Etapa 1, en un disolvente mixto de acetonitrilo (150 ml)-N,N-dimetilformamida(50 ml) se le añadieron sucesivamente bromuro de bencilo (18,3 ml) y carbonato de cesio (57 g) a 50 °C, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Luego, después de 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. Después de enfriar a temperatura ambiente y de añadir agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 10:1) para dar un producto en bruto (14,9 g) que contenía éster bencilico del ácido 3-(1-benciloxicarbonilmetil-ciclopentil)-propiónico.

Etapa 3

- 25 A una solución del producto bruto (14,9 g) que contenía éster bencilico del ácido 3-(1-benciloxicarbonilmetil-ciclopentil)-propiónico obtenido en la Etapa 2 en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (6,6 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de ácido acético (5 ml) en agua (100 ml) en refrigeración con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 20:1 a 10:1) para dar un producto bruto (5,23 g) que contenía éster bencilico del ácido 3-oxo-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico.

Etapa 4

- 35 A una solución del producto bruto (5,23 g) que contenía éster bencilico del ácido 3-oxo-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico obtenido en la Etapa 3, en metanol (100 ml), se le añadió borohidruro sódico (254 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Luego, después de la adición de una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico (10 ml) a la mezcla de reacción, el metanol se evaporó al vacío seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 10:1 a 3:1) para dar éster bencilico del ácido 3-hidroxi-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,29 g, isómero más polar; 2,23 g).

Isómero menos polar

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,45-1,66 (9H, m), 1,78 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 1,93-2,02 (2H, m), 2,13 (1H, d, J = 3,8 Hz), 2,80-2,88 (1H, m), 4,46 (1H, ddd, J = 15,1, 7,4, 3,8 Hz), 5,17 (2H, s), 7,30-7,42 (5H, m).

Isómero más polar

- 5 RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,37-1,51 (2H, m), 1,68-1,52 (7H, m), 1,74 (1H, dd, J = 14,1, 3,2 Hz), 1,82-1,91 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 5,17 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,29-7,42 (5H, m).

Etapa 5

- 10 Se sometió éster bencílico del ácido 3-hidroxi-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,29 g, isómero más polar; 2,23 g) obtenido en la Etapa 4 a la reacción, en las mismas condiciones que en la Etapas 5, 5' y 6 del Ejemplo 1 para dar éster bencílico del ácido espiro[4.4]non-2-eno-2-carboxílico (3,2 g).

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,44 (8H, m), 2,42 (2H, c, J = 2,5 Hz), 2,52 (2H, c, J = 2,2 Hz), 5,18 (2H, s), 6,75-6,78 (1H, m), 7,29-7,39 (5H, m).

Etapa 6

- 15 Se sometió éster bencílico del ácido espiro[4.4]non-2-eno-2-carboxílico (3,2 g) obtenido en la Etapa 5 a la reacción, en las mismas condiciones que en la Etapa 7 del Ejemplo 1 para dar espiro[4.4]non-2-en-2-il-metanol (1,8 g).

RMN¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 7

- 20 Se sometieron a la reacción espiro[4.4]non-2-en-2-il-metanol (0,8 g) obtenido en la Etapa 6 y éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,6 g) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,55 g).

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,59-1,56 (4H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 1,84 (3H, d, J = 2,5 Hz), 2,29-2,33 (4H, m), 2,66 (1H, dd, J = 15,3, 6,8 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 8,3 Hz), 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 = 8,3 Hz), 7,27 (3H, d, J = 8,3 Hz).

- 25 Etapa 8

Se sometió a la reacción éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,55 g) obtenido en la etapa 7, en las mismas condiciones que en la Etapa 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,37 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 12

- 30 Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

Ejemplo 13

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

- 35 Etapa 1

De la misma manera que en las Etapas 1 a 6 del Ejemplo 11, se obtuvo espiro[4,5]dec-2-en-2-il-metanol a partir de ciclohexanocarbaldehído.

RMN¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 2

- 40 De la misma manera que en las Etapas 7 a 8 del Ejemplo 11, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

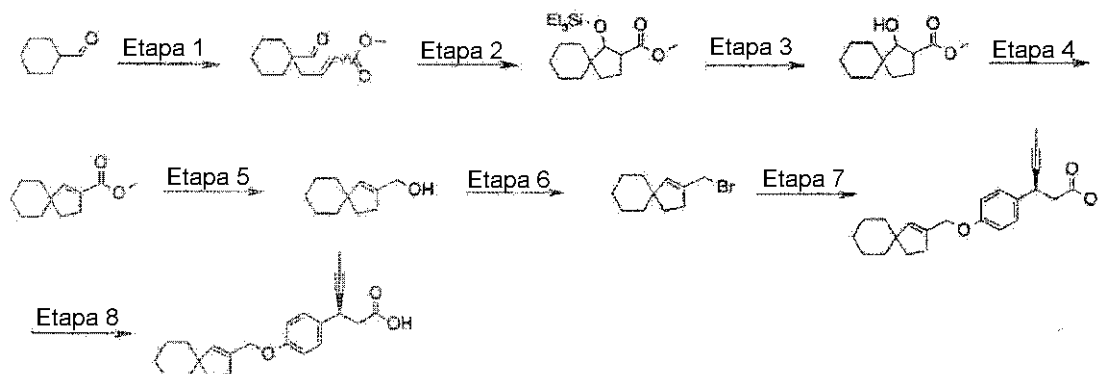
Ejemplo 14

Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 12, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 13.

Ejemplo 15

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]decano-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



5

Etapa 1

A una solución de ciclohexanocarbaldehído (6,3 ml) y éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-butenoico (5 ml) en tolueno (40 ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante 16,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 50:1 a 10:1) para dar éster metílico del ácido 4-(1-formil-ciclohexil)-but-2-enoico (3,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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, 1,3 Hz), 3,72 (3H, s), 5,84 (1H, dt, J = 15,7, 1,3 Hz), 6,81 (1H, ddd, J = 7,7, 15,7, 7,8 Hz), 9,48 (1H, s).

Etapa 2

A una solución de éster metílico del ácido 4-(1-formil-ciclohexil)-but-2-enoico (3,7 g) obtenido en la Etapa 1 y cloruro de tris(trifenilfosfina) de rodio (I) (163 mg) en tolueno (80 ml), se le añadió gota a gota trietilsilano (5,9 ml) en una atmósfera de argón durante 10 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 55 °C durante 27 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de añadir una solución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 20:1) para dar éster metílico del ácido 1-trietilsiloxi-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (5,0 g).

Etapa 3

A una solución de éster metílico del ácido 1-trietilsiloxi-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (5,0 g) obtenido en la Etapa 2 en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (18,4 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, después de 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 se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 5:1) para dar éster metílico del ácido 1-hidroxi-espiro[4.5]decano-2-carboxílico (isómero menos polar; 1,6 g, isómero más polar; 0,95 g).

30 Isómero más polar.

RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 4,5 Hz), 2,71-2,79 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, dd, J = 9,0, 4,2 Hz).

Etapa 4

35 Éster metílico del ácido 1-hidroxi-espiro[4.5]decano-2-carboxílico obtenido en la Etapa 3 (isómero más polar; 0,95 g) se sometió a la reacción en las mismas condiciones que en las Etapas 5 y 6 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido espiro[4.5]decano-1-eno-2-carboxílico (800 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39-1,52 (10H, m a), 1,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,56 (2H, td, J = 7,4, 1,8 Hz), 3,73 (3H, s), 6,69 (1H, s).

Etapa 5

Se sometió a la reacción éster metílico del ácido espiro[4.5]dec-1-eno-2-carboxílico (800 mg) obtenido en la Etapa 4 en las mismas condiciones que en la Etapa 7 del Ejemplo 1 para dar espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (675 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33-1,50 (14H, m a), 1,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, d, J = 6,5 Hz), 5,56 (1H, s).

Etapa 6

10 A una solución de espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (50 mg) obtenido en la Etapa 5 en cloroformo (1 ml) se le añadieron trifetilfosfina (87 mg) y N-bromo-succinimida (87 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar 2-bromometil-espiro[4.5]dec-1-eno (55 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,36-1,51 (10H, m a), 1,75 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,04 (2H, s), 5,71 (1H, s).

Etapa 7

15 A una solución de 2-bromometil-espiro[4.5]dec-1-eno (55 mg) obtenido en la Etapa 6 en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron (éster metílico del ácido S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (60 mg) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1 y carbonato potásico (93 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 50:1 a 20:1) para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (71 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40-1,59 (10H, m a), 1,76 (2H, t, J = 8,0 Hz), 1,84 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,39 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 15,3, 7,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 7,8 Hz), 3,67 (3H, s), 4,04-4,08 (1H, m), 4,52 (2H, s), 5,68 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).

25 Etapa 8

Se sometió a la reacción éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (71 mg) obtenido en la Etapa 7 en las mismas condiciones que en la Etapa 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (57 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 16

30 Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 15.

Ejemplo 17

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

35 Etapa 1

De la misma manera que en las en Etapas 1 a 5 del Ejemplo 15, se obtuvo espiro[4.4]non-1-en-2-il-metanol a partir de ciclopentanocarbaldehído.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56-1,47 (4H, m), 1,69-1,63 (4H, m), 1,80 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,48 (1H, s).

40 Etapa 2

De la misma manera que en las en Etapas 6 a 8 del Ejemplo 15, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

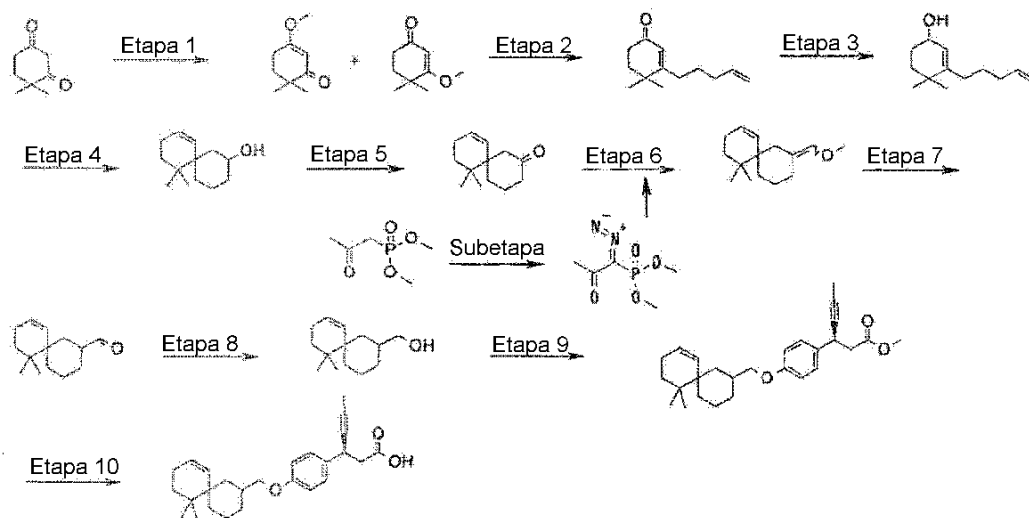
Ejemplo 18

Preparación de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

45 De la misma manera que en las en el Ejemplo 16, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 17.

Ejemplo 19

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

- 5 A una solución de 4,4-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (6,0 g) en metanol (80 ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (813 mg), seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 3:1) para dar un isómero menos polar (3,7 g) y un isómero más polar (1,1 g).

10 Isómero menos polar

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12 (6H, s), 1,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,44 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,69 (3H, s), 5,27 (1H, s).

Isómero más polar

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,20 (6H, s), 1,83 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,41 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,68 (3H, s), 5,26 (1H, s).

Etapa 2

- 15 A magnesio (237 mg) se le añadió gota a gota una solución de 5-bromo-1-penteno (1,15 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) en una atmósfera de argón durante 20 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del isómero menos polar (1,0 g) obtenido en la Etapa 1 en tetrahidrofurano (10 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego, después de la adición de una solución acuosa al 12% de ácido clorhídrico (10 ml) en refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 10:1) para dar 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enona (1,07 g).
- 20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17 (6H, s), 1,61 (2H, tt, J = 7,5, 7,5 Hz), 1,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,12 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,45 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,95-5,08 (2H, m), 5,75-5,87 (2H, m).

25 Etapa 3

- A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (250 mg) en éter dietílico (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enona (1,05 g) obtenida en la Etapa 2, en éter dietílico (5 ml), en refrigeración con hielo y una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Luego, después de la adición sucesiva gota a gota de agua (0,25 ml), una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,25 ml) y agua (0,75 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 30 Después de retirar los extractos insolubles resultantes por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 15:1 a 10:1) para dar 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enol (830 mg).

35 RMN ^1H (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, c, J = 7,3 Hz), 4,12-4,21 (1H, m), 4,93-5,06 (2H, m), 5,37-5,41 (1H, m), 5,75-5,90 (1H, m).

Etapa 4

Al 4,4-dimetil-3-pent-4-enil-ciclohex-2-enol (810 mg) obtenido en la Etapa 3 se le añadió ácido fórmico (60 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50 °C durante 3 horas.

- 5 La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se redujo en las mismas condiciones que en la Etapa 3 para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ol (340 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, s), 0,89 (3H, s), 1,11 (1H, dc, J = 4,6, 11,6 Hz), 1,21-1,44 (4H, m), 1,49-1,71 (3H, m), 1,79 (1H, dc, J = 11,6, 2,1 Hz), 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, 2,0 Hz).

Etapa 5

- 10 A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ol (320 mg) obtenida en la Etapa 4 en cloroformo (10 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin; 735 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 3 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa de sulfato sódico a la mezcla de reacción, el cloroformo se evaporó al vacío. Al residuo se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 20:1) para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ona (290 mg).

Etapa 6

- 20 A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ona (290 mg) obtenida en la Etapa 5 y (1-diazo-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo (435 mg) obtenido en la siguiente Subetapa, en metanol (6 ml) se le añadió carbonato potásico (420 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego, después de la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 15:1) para dar 8-(1-metoximetilideno)-5,5-dimetil-espiro[5.5]undec-1-eno (240 mg).

Etapa 7

- 30 A una solución de 8-(1-metoximetilideno)-5,5-dimetil-espiro[5.5]undec-1-eno (240 mg) obtenida en la Etapa 6 en acetonitrilo (6 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,1 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, después de la adición de salmuera saturada, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de metanol (5,4 ml)-agua (0,6 ml). A la solución se le añadió carbonato potásico (150 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 40:1) para dar 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-eno-2-carbaldehído (195 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 8

- 40 A una solución de 11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-eno-2-carbaldehído (195 mg) obtenida en la Etapa 7 en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro sódico (55 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 15 minutos. Luego, después de la adición de una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (10 ml), la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 10:1 a 5:1) para dar (11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-il)-metanol (190 mg).

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,85 (6H, d, J = 2,3 Hz), 1,04 (1H, t, J = 12,2 Hz), 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, 3,0 Hz), 5,85 (1H, dt, J = 10,2, 2,3 Hz).

Etapa 9

- 50 Se sometieron (11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-il)-metanol (67 mg) obtenido en la Etapa 8 y éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (77 mg) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1 a la reacción en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (119 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (6H, s), 0,90-0,96 (1H, m), 1,15 (1H, t, J = 12,4 Hz), 1,68-1,33 (7H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,93 (1H, d, J = 12,5 Hz), 1,98-2,12 (3H, m), 2,66 (1H, dd, J = 15,3, 7,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 8,3 Hz), 3,67 (3H, s),

3,69-3,76 (2H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 5,62 (1H, td, J = 3,0, 10,2 Hz), 5,89 (1H, dt, J = 10,2, 2,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9,4 Hz).

Etapa 10

- 5 Se sometió éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (119 mg) obtenido en la Etapa 9 a la reacción, en las mismas condiciones que en la Etapa 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.

Subetapa

- 10 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (2,5 g) en tolueno (100 ml)-tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-oxopropilfosfonato de dimetilo (10 g) en tetrahidrofurano (40 ml) en refrigeración con hielo y en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de para-dodecibencenosulfonilazida (22 g) en tetrahidrofurano (40 ml) durante 10 minutos, seguido de agitación en el intervalo de refrigeración con hielo a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 1:1) para dar (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (4,2 g).

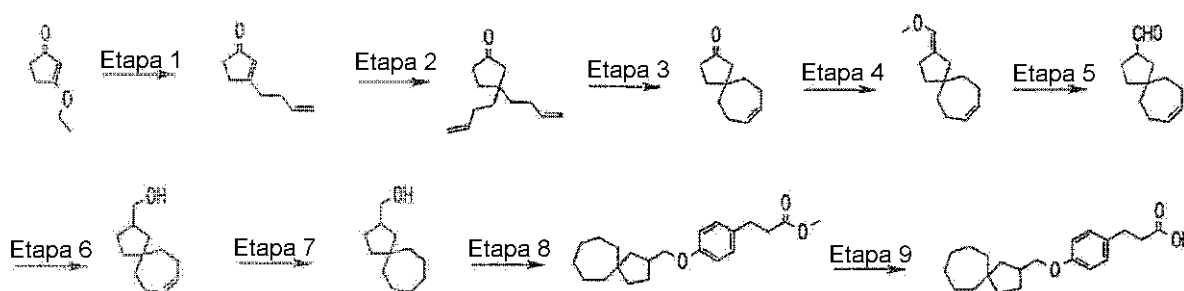
Ejemplo 20

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 19.

20 Ejemplo 21

Preparación de ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)fenil]-propiónico



Etapa 1

- 25 A una solución de 3-etoxiciclopent-2-enona (2,37 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota una solución 0,5 M en tetrahidrofurano de bromuro de 3-butenilmagnesio (38,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 10 minutos, seguido de agitación a -78 °C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. Luego, después de la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(3-butenil)ciclopent-2-enona (1,1 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,37(4H, dtd, J = 17,90, 5,65, 2,95 Hz), 2,50-2,61 (4H, m), 5,04-5,09 (2H, m), 5,75-5,89 (1H, m), 5,98 (1H, s).

Etapa 2

- 35 A una suspensión de yoduro de cobre (I) (2,6 g) y bromuro de litio (1,2 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió gota a gota una solución 0,5 M en tetrahidrofurano de bromuro de 3-butenilmagnesio (26,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 6 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 40 minutos. Luego, 5 minutos después de la adición del complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,554 ml), a la mezcla de reacción se le añadió 3-(3-butenil)ciclopent-2-enona (0,6 g) obtenida en la Etapa 1. Media hora más tarde, después de la adición de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico de (0,250 ml), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 2 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche después de retirar en un baño de hielo seco/etanol. Luego, después de la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y una solución acuosa al 28% de amoniaco, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

sucesivamente con una solución acuosa saturada de amoníaco y salmuera, se seco y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3,3-dibut-3-enilciclopentanona (380 mg).

RMN ¹H (CDC1₃) δ: 1,48-1,57 (4H, m), 1,84 (2H, t, J = 8,0 Hz), 1,95-2,09 (4H, m), 2,11 (2H, s), 2,28 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,95-5,08 (4H, m), 5,79-5,85 (2H, m).

5 Etapa 3

Una solución de 3,3-dibut-3-enilciclopentanona (380 mg) obtenida en la Etapa 2, en tolueno (80 ml), se desgasificó con argón. Después de la adición de bencilideno [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno dicloro(triciclohexilfosfina) rutenio (84 mg), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undec-8-en-2-ona (350 mg).

Etapa 4

A una solución de espiro[4.6]undec-8-en-2-ona (350 mg) obtenida en la Etapa 3 y (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (768 mg) obtenido de la misma manera que en la Subetapa del Ejemplo 19 en metanol (10 ml) se le añadió carbonato potásico (830 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró para dar 2-(1-metoximetilideno)espiro[4.6]undec-8-eno (900 mg) como un producto en bruto.

Etapa 5

A una solución del bruto 2-(1-metoximetilideno)espiro[4.6]undec-8-eno (900 mg) obtenida en la Etapa 4, en acetonitrilo (10 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna cromatografía sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undec-8-eno-2-carbaldehído (44 mg).

Etapa 6

A una solución de espiro[4.6]undec-8-eno-2-carbaldehído (44 mg) obtenida en la Etapa 5, en metanol (1 ml), se le añadió borohidruro sódico (9 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Luego, después de la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar espiro[4.6]undec-8-eno-2-metanol (44 mg).

30 Etapa 7

Una suspensión de espiro[4.6]undec-8-eno-2-metanol (44 mg) obtenida en la Etapa 6 y paladio al 5%-carbón (4 mg) en tetrahidrofurano (1 ml)-etanol (1 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar espiro[4.6]undecano-2-metanol (43 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,98 (1H, dd, J = 12,43, 9,42 Hz), 1,24-1,36 (3H, m), 1,44-1,53 (12H, m), 1,69 (1H, dd, J = 12,40, 7,72 Hz), 1,74-1,83 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 3,53 (2H, d, J = 5,27 Hz).

Etapa 8

40 A una solución de espiro[4.6]undecano-2-metanol (43 mg) obtenida en la Etapa 7, éster metílico del ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (51 mg) y trifenilfosfina (74 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se le añadió 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (49 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster metílico del ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (75 mg).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (1H, dd, J = 12,6, 9,3 Hz), 1,41-1,49 (15H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,66 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz).

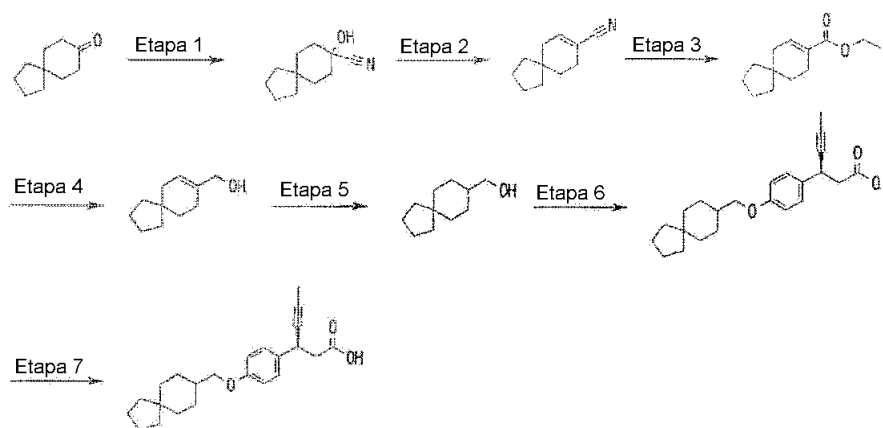
Etapa 9

50 A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (75 mg) obtenida en la Etapa 8 en un disolvente mixto de etanol (1 ml)-tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,22 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, después de la concentración de la mezcla de reacción, al residuo se le añadió gota a gota una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido

3-[4-(espiro[4.6]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (70,6 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 22

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



5 Etapa 1

A una solución de espiro[4.5]decan-8-ona (4,2 g) producida a partir de ciclopentanocarbaldéido de la misma manera que en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadieron sucesivamente cianuro de trimetilsililo (2,9 ml) y una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M, 22 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar 8-hidroxi-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (3,9 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,41-1,47 (4H, m), 1,54-1,65 (8H, m), 1,76-1,80 (4H, m).

Etapa 2

A una solución de 8-hidroxi-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (3,9 g) obtenida en la Etapa 1 en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadieron sucesivamente piridina (4,4 ml) y cloruro de tionilo (1,8 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y se concentró para dar espiro[4.5]dec-7-eno-8-carbonitrilo (2,8 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,44 (4H, m), 1,54 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,62-1,67 (4H, m), 2,06 (2H, dd, $J = 6,4, 2,4$ Hz), 2,24-2,30 (2H, m), 6,55-6,59 (1H, m).

Etapa 3

A una solución de espiro[4.5]dec-7-eno-8-carbonitrilo (2,8 g) obtenida en la Etapa 2, en etanol (30 ml), se le añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml), seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo mientras se agitaba durante 5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente y de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar éster etílico del ácido espiro[4.5]dec-7-eno-8-carboxílico (2,8 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,36-1,42 (4H, m), 1,52 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,61-1,66 (4H, m), 2,07 (2H, dd, $J = 6,4, 2,6$ Hz), 2,29-2,31 (2H, m), 4,18 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 6,90-6,94 (1H, m).

Etapa 4

A una solución de éster etílico del ácido espiro[4.5]dec-7-eno-8-carboxílico (2,8 g) obtenido en la Etapa 3, en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (0,99 M, 41 ml), en una atmósfera de argón a -78°C , seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78°C durante 1 hora. Luego, después de la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y de aumentar la temperatura a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (1,95 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,41 (4H, m), 1,51 (2H, t, J = 6, 5 Hz), 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).

Etapa 5

- 5 A una solución de espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (0,7 g) obtenido en la Etapa 4, en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (7 ml)-metanol (7 ml), se le añadió paladio al 5%-carbón (70 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a presión normal, en una atmósfera de hidrógeno durante 1, 5 horas y después a presión aumentada de 0,3 MPa, en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se le añadió borohidruro sódico (0,14 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar espiro[4.5]dec-8-il-metanol (0,528 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1, 00-1,12 (2H, m), 1,23-1,64 (15H, brm), 3,46 (2H, d, J = 6,4 Hz).

15 Etapa 6

Se sometió a la reacción espiro[4.5]dec-8-il-metanol (0,528 g) obtenido en la Etapa 5, en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,1 g).

- 20 RMN ^1H (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 = 2,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 15,3, 7,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,3, 8,5 Hz), 3,66 (3H, s), 3,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,02-4,07 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 7

- 25 Se sometió a la reacción éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,3 g) obtenido de la misma manera que en la Etapa 6, en las mismas condiciones que en la Etapa 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 sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 22.

30 Ejemplo 24

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Etapa 1

De la misma manera que en las Etapas 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 la Etapa 2 del Ejemplo 1.

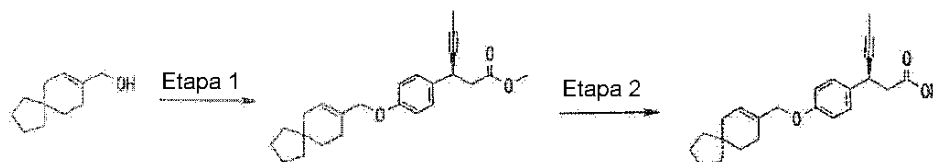
- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12-1,02 (4H, m), 1,26-1,21 (4H, m), 1,42-1,39 (7H, m), 1,57-1,51 (2H, m), 1,68-1,65 (2H, m), 3,47 (2H, sa).

Etapa 2

De la misma manera que en las Etapas 6 a 7 del Ejemplo 22, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

40 Ejemplo 25

Preparación de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

- Se sometieron a la reacción espiro[4.5]dec-7-en-8-il-metanol (0,5 g) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 22 y éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (0,803 g) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,05 g).

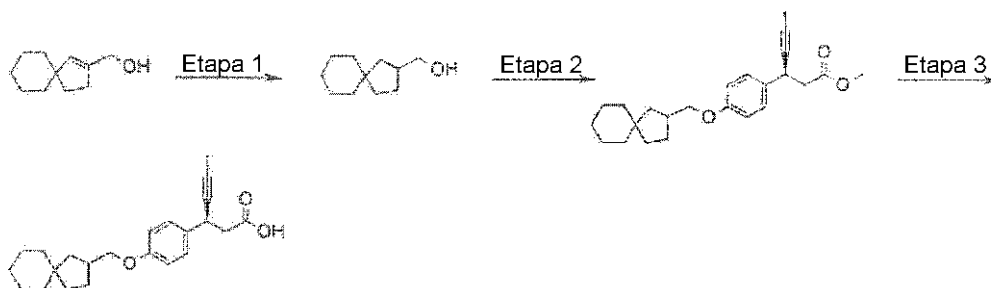
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,40 (4H, m), 1,52-1,56 (2H, m), 1,60-1,65 (4H, m), 1,82 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,93-1,96 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,64 (1H, dd, J = 15,1, 7,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,1, 8,3 Hz), 3,66 (3H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 4,36 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 2

- 10 Se sometió a la reacción émetílico del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (1,0 g) obtenido en la Etapa 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-en-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (0,924 g) como el compuesto deseado.

Ejemplo 26

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



15

Etapa 1

- A una solución de espiro[4.5]dec-1-en-2-il-metanol (50 mg) obtenido en la Etapa 5 del Ejemplo 15 en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió paladio al 5%-carbón (5 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a presión normal en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 ml). A la solución se le añadió borohidruro sódico (10 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar espiro[4.5]dec-2-il-metanol (30 mg).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,95-1,03 (1H, m), 1,31-1,47 (12H, ma), 1,66-1,81 (3H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 3,53 (2H, d, J = 6,8 Hz).

Etapa 2

- 30 Se sometieron a la reacción espiro[4.5]dec-2-il-metanol (30 mg) obtenido en la Etapa 1 y éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (52 mg) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1 para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (49 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,10 (1H, dd, J = 13,0, 9,2 Hz), 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, 7,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,3, 8,5 Hz), 3,66 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,02-4,07 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Etapa 3

- 35 Se sometió a la reacción éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (49 mg) obtenido en la Etapa 2 en las mismas condiciones que en la Etapa 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.

40 RMN ^1H (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, ma), 6,85 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 27

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 26.

5 Ejemplo 28

Preparación de ácido (3S)-3-[4-{espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Etapas 1

De la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 26, se obtuvo espiro[5.5]undec-2-il-metanol a partir de espiro[5.5]undec-2-en-2-il-metanol obtenido de la misma manera que en la Etapa 7 del Ejemplo 1.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,65 (1H, t, J = 13,2 Hz), 0,75-0,97 (2H, m), 1,81-1,18 (16H, m), 3,41 (2H, d, J = 4,1 Hz).

Etapas 2

De la misma manera que en las Etapas 2 a 3 del Ejemplo 26, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

Ejemplo 29

15 Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-{espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en las el Ejemplo 27, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 28.

Ejemplo 30

Preparación de ácido (3S)-3-[4-{espiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

20 Etapas 1

De la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 26, se obtuvo espiro[4.4]non-2-il-metanol a partir de espiro[4.4]non-1-en-2-il-metanol obtenido de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 17.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,18 (1H, td, J = 9,0, 3,3 Hz), 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, 8,0 Hz), 1,85-1,75 (1H, m), 2,22 (1H, tt, J = 16,0, 5,3 Hz), 3,54 (2H, d, J = 7,0 Hz).

25 Etapas 2

De la misma manera que en las Etapas 2 a 3 del Ejemplo 26, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

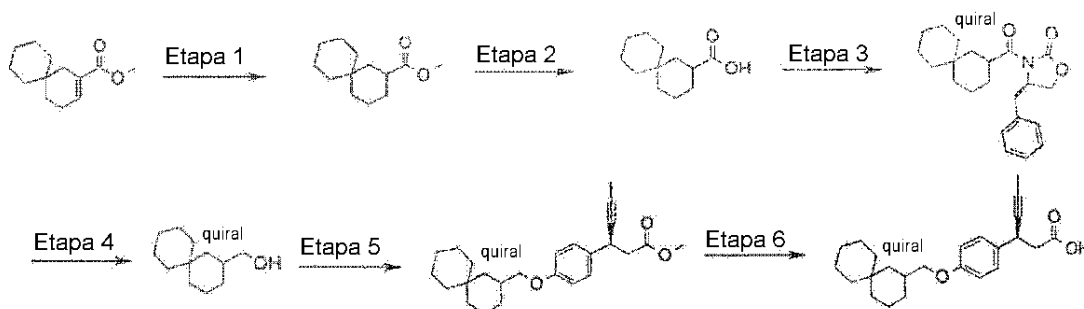
Ejemplo 31

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.4]non-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

30 De la misma manera que en las el Ejemplo 27, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 30.

Ejemplo 32

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)



Etapa 1

- 5 A una solución de éster metílico del ácido espiro[5.5]undec-2-eno-2-carboxílico (300 mg) obtenido de la misma manera que en la Etapa 6 del Ejemplo 1, en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió paladio al 5%-carbón (50 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a una presión aumentada de 0,3 MPa en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar éster metílico del ácido espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (300 mg).

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

Etapa 2

- 10 A una solución de éster metílico del ácido espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (500 mg) obtenido de la misma manera que en la Etapa 1, en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml)-metanol (5 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,57 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (3,57 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Metanol en la mezcla de reacción se evaporó al vacío seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y después se concentró para dar ácido espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (440 mg).

Etapa 3

- 20 A una solución de ácido espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (570 mg) obtenida de la misma manera que en la Etapa 2 en cloroformo (6 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (0,425 ml) y N,N-dimetilformamida (0,06 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se le añadieron sucesivamente trietilamina (1,21 ml), (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (670 mg) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, después de la adición de agua enfriada con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrógenosulfato potásico, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (proporción en volumen) = 20:1) para dar (4R)-4-bencil-3-(espiro[5.5]undecano-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona (isómero menos polar (quiral: A); 430 mg, isómero más polar (quiral: B); 390 mg).

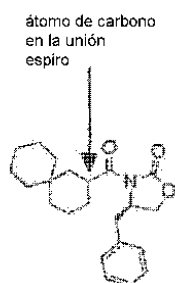
Isómero menos polar (quiral: A):

- 30 RMN ^1H (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 = 13,2 Hz), 1,78-1,85 (1H, m), 1,92 (1H, dd, J = 12,6, 2,2 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,4, 9,5 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 13,4, 3,2 Hz), 3,67-3,75 (1H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 1,22-1,31 (5H, m).

Isómero más polar (quiral: B):

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,02 (1H, td, J = 13,0, 4,6 Hz), 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, 9,5 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 13,2, 3,3 Hz), 3,72 (1H, tt, J = 12,1, 3,3 Hz), 4,14-4,24 (2H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 7,17-7,40 (5H, m).

Como se usa en la presente memoria, cuando un átomo de carbono en la unión espiro es carbono quiral como se representa, por ejemplo, en la siguiente fórmula:



- 40 quiral: A se refiere a una quiralidad de un átomo de carbono en la unión espiro en un isómero menos polar. También, los siguientes compuestos obtenidos a partir de los compuestos que tienen la quiralidad anterior se representarán mediante nombres con (quiral: A) al final de los mismos. De forma análoga, quiral: B se refiere a una quiralidad de un átomo de carbono en la unión espiro en un isómero más polar. También, los siguientes compuestos obtenidos a partir de los compuestos que tienen la quiralidad anterior se representarán mediante nombres con (quiral: B) al final de los mismos.

Etapa 4

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (55 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de (4R)-4-bencil-3-(espiro[5.5]undecano-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona (quiral: A) (425 mg) obtenida en la Etapa 3, en tetrahidrofurano (5 ml), en refrigeración con hielo y en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación de la mezcla de reacción en el intervalo de refrigeración con hielo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente agua (0,06 ml), una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,06 ml) y agua (0,18 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los extractos insolubles precipitados en la mezcla de reacción se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:20 a 1:10) para dar espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral: A) (185 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,65 (1H, t, J = 13,2 Hz), 0,75-0,97 (2H, m), 1,81-1,18 (16H, m), 3,41 (2H, d, J = 4,1 Hz).

Etapa 5

Se sometieron a la reacción espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral: A) (100 mg) obtenido en la Etapa 4 y éster metílico del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico obtenido de la misma manera que en la Subetapa 5 del Ejemplo 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 8 del Ejemplo 1, para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A) (200 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,76 (1H, t, J = 12,6 Hz), 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 = 2,4 Hz), 1,87-1,99 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J = 15,2, 8,4 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,2, 8,4 Hz), 3,65-3,72 (5H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz).

20 Etapa 6

Se sometió a la reacción éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A) (200 mg) obtenido en la Etapa 5, en las mismas condiciones que en la Etapa 9 del Ejemplo 1 para dar ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A) (190 mg) como el compuesto deseado.

Ejemplo 33

25 Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 32.

Ejemplo 34

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

30 Etapa 1

De la misma manera que en la Etapa 4 del Ejemplo 32, se obtuvo espiro[5.5]undec-2-il-metanol (quiral: B) a partir del isómero más polar (quiral: B) obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 32.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,65 (1H, t, J = 13,2 Hz), 0,75-0,97 (2H, m), 1,81-1,18 (16H, m), 3,41 (2H, d, J = 4,1 Hz).

Etapa 2

35 De la misma manera que en las Etapas 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

Ejemplo 35

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

40 De la misma manera que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 34.

Ejemplo 36

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)

Etapa 1

45 De la misma manera que en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 32, se obtuvieron el isómero menos polar (quiral: A) y el isómero más polar (quiral: B) de (4R)-4-bencil-3-(espiro[4.5]decano-7-carbonil)-oxazolidin-2-ona, a partir de éster metílico del ácido espiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxílico obtenido a partir de ciclopentanocarbaldehído de la misma

manera que en las Etapas 1 a 6 y 6' del Ejemplo 1.

Isómero menos polar (quiral: A):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22-1,75 (15H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 13,2, 9,5 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 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)

5 Isómero más polar (quiral: B):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23-1,83 (16H, m), 2,76 (1H, dd, J = 13,2, 9,6 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 13,2, 3,2 Hz), 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).

Etapa 2

10 De la misma manera que en la Etapa 4 del Ejemplo 32, se obtuvo espiro[4.5]dec-7-il-metanol (quiral: A) a partir del isómero menos polar (quiral: A) obtenido en la Etapa 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,84 (1H, dddd, J = 12,7, 12,7, 12,7, 3,9 Hz), 0,92 (1H, dd, J = 12,7, 12,7 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,7, 12,7, 3,9 Hz), 1,25-1,67 (14H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 3,43 (2H, t, J = 5,1 Hz).

Etapa 3

15 De la misma manera que en las Etapas 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2.

Ejemplo 37

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)

De la misma manera que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 36.

20 Ejemplo 38

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

Etapa 1

De la misma manera que en la Etapa 4 del Ejemplo 32, se obtuvo espiro[4.5]dec-7-il-metanol (quiral: B) a partir del isómero más polar (quiral: B) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 36.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,84 (1H, dddd, J = 12,7, 12,7, 12,7, 3,9 Hz), 0,92 (1H, dd, J = 12,7, 12,7 Hz), 1,15 (1H, ddd, J = 12,7, 12,7, 3,9 Hz), 1,24-1,67 (14H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 3,43 (2H, sa).

Etapa 2

De la misma manera que en las Etapas 5 a 6 del Ejemplo 32, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior.

30 Ejemplo 39

Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)

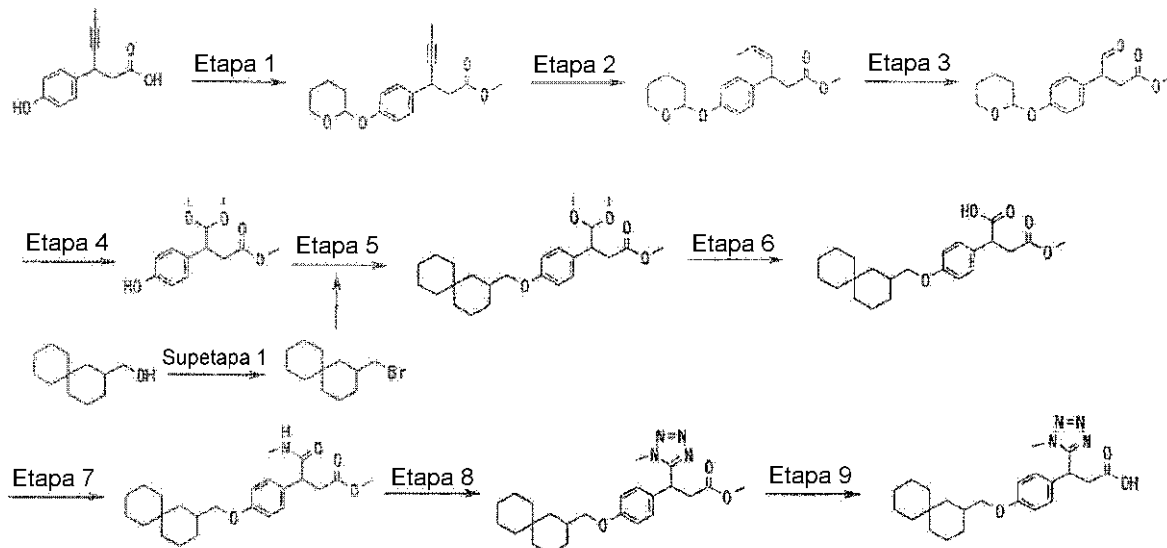
De la misma manera que en el Ejemplo 33, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 38.

35

40

Ejemplo 40

Preparación de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

- 5 A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (3,0 g) obtenida de la misma manera que en la Subetapa 3 del Ejemplo 1, en un disolvente mixto de tolueno (30 ml)-metanol (10 ml), se le añadió gota a gota a una solución en hexano de trimetilsilidiazometano (2 M, 8,8 ml) en refrigeración con hielo durante 8 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en cloroformo (60 ml). A la solución se le añadieron sucesivamente 3,4-dihidro-2H-pirano (1,6 ml) y ácido canforsulfónico (0,17 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 2 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, se evaporó metanol al vacío, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4 a 1:3) para dar éster metílico del ácido 3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico (4,07 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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, 7,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 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 = 3,3 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 2

- 20 A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico (4,07 g) obtenida en la Etapa 1, en acetato de etilo (70 ml), se le añadieron sucesivamente quinolina (1,52 ml) y paladio al 5%-sulfato de bario (0,4 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a presión normal en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15,5 horas. Luego, después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, se añadieron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N al filtrado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido (Z)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-enoico (3,83 g).

Etapa 3

- 30 A una solución de éster metílico del ácido (Z)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-hex-4-enoico (3,83 g) obtenida en la Etapa 2, en un disolvente mixto de dioxano (60 ml)-agua (15 ml), se le añadió 2,6-lutidina (2,8 ml). Después, a esto se le añadió gota a gota una solución en *tert*-butanol de tetraóxido de osmio (5 mg/ml, 12 ml) durante 5 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa de peryodato sódico (10,3 g/25 ml) durante 7 minutos, seguido de 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, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4 a 1:3) para dar éster metílico del ácido 4oxo-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-butírico (2,59 g).

RMN ^1H (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, $J = 16,9,6,2$ Hz), 3,13 (1H, dd, $J = 16,9, 8,3$ Hz), 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, c, $J = 3,1$ Hz), 7,04-7,12 (4H, m), 9,67 (1H, s).

Etapa 4

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 4-oxo-3-[4-(tetrahidropiran- 2-iloxi)-fenil]-butírico (1,29 g) obtenida en la Etapa 3 en metanol (13 ml) se le añadió ácido canforsulfónico (98 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,42 ml), la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:2 a 2:3) para dar éster metílico del ácido 3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetoxi butírico (0,99 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,60 (1H, dd, $J = 15,7, 9,0$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J = 15,7, 5,7$ Hz), 3,29 (3H, s), 3,39-3,43 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,38 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,95 (1H, s), 6,74 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Etapa 5

- 15 A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetoxibutírico (0,257 g) obtenido en la Etapa 4 y 2-bromometil-espiro[5.5]undecano (0,225 g) obtenido en la siguiente Subetapa 1 en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,597 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a 80 °C durante 2,5 horas. Luego, después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:20 a 1:6) para dar éster metílico del ácido 4,4-dimetoxi-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico (0,297 g).

Etapa 6

- 25 A una solución de éster metílico del ácido 4,4-dimetoxi-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-butírico (820 mg) obtenida de la misma manera que en la Etapa 5, en acetona (8 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml) en tres porciones cada hora, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró para dar un aldehído bruto. A una solución de aldehído bruto en un disolvente mixto de *tert*-butanol (6 ml)-agua (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente dihidrogenofosfato sódico (88 mg), 2-metil-2-buteno (0,3 ml) y clorito sódico (218 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar 4-éster metílico del ácido 2-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succínico (310 mg).

Etapa 7

- 35 A una solución de 4-metil éster del ácido 2-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succínico (310 mg) obtenida en la Etapa 6 en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (163 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg) y una solución en tetrahidrofurano de metilamina (2 M, 0,53 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Luego, después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico acuoso, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:1) para dar éster metílico del ácido N-metil-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico (278 mg).

- 45 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,77 (1H, t, $J = 15,1$ Hz), 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, $J = 16,6, 6,3$ Hz), 2,75 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,28 (1H, dd, $J = 16,6, 8,5$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,70 (2H, dd, $J = 5,6, 2,8$ Hz), 3,87 (1H, dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz), 5,36-5,43 (1H, m), 6,86 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

Etapa 8

- 50 A una solución de éster metílico del ácido N-metil-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico (178 mg) obtenida en la Etapa 7, en acetonitrilo (5 ml), se le añadieron sucesivamente azida sódica (85 mg) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,29 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:1) para dar éster metílico del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (41 mg).

- 55 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,75 (1H, t, $J = 12,1$ Hz), 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, 5,5 Hz), 3,53 (1H, d d, J = 17,4, 8,8 Hz), 3,63-3,70 (5H, m), 3,82 (3H, s), 4,57 (1H, dd, J = 5,5, 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Etapa 9

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (41 mg) obtenida en la Etapa 8 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml)-metanol (0,5 ml)-agua (0,5 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,144 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, después de la adición de una solución acuosa 1 N 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 se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina sobre gel de sílice (ácido acético:acetato de etilo: cloroformo (proporción en volumen) = 0,1:1:10) para dar ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-([5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (39 mg) como el compuesto deseado.

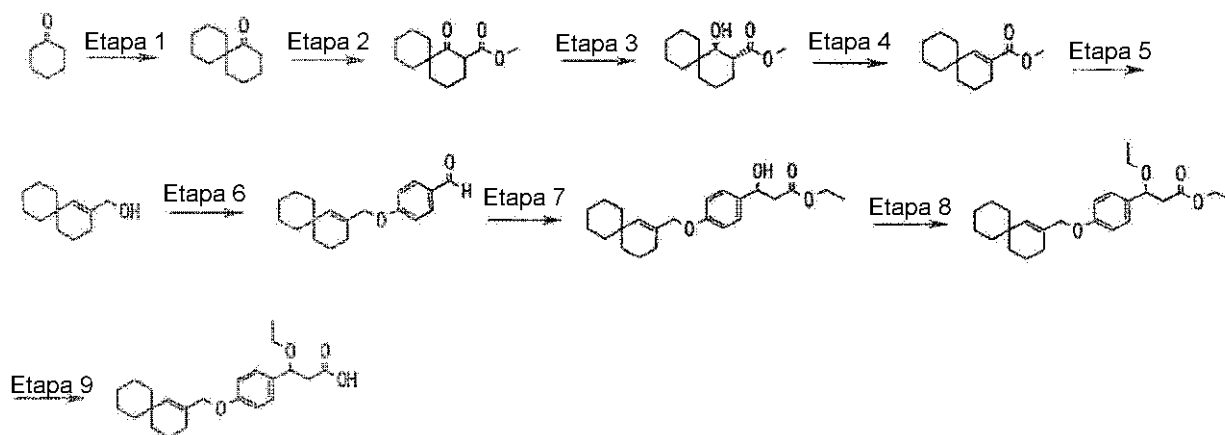
Subetapa 1

- 15 A una solución de [5.5]undec-2-ilmetanol (0,65 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 26 de [5.5]undec-2-en-2-il-metanol obtenido de la misma manera que en la Etapa 7 del Ejemplo 1, en cloroformo (10 ml) se le añadieron sucesivamente trifetilfosfina (1,12 g) y N-bromosuccinimida (0,76 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. Luego, después de la adición de hexano, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4) para dar 2-bromometil-espiro[5.5]undecano (0,83 g).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,69 (1H, t, J = 13,2 Hz), 0,81-0,96 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,91-1,36 (14H, m), 3,25 (2H, d, J = 5,7 Hz).

Ejemplo 41

Preparación de ácido 3-etoxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

- 25 A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (24,4 g) en tolueno (100 ml) se le añadió una solución de ciclohexanona (10,67 g) y 1,5-dibromopentano (25 g) en tolueno (50 ml) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:15) para dar [5.5]undecan-1-ona (11,85 g).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,51 (8H, m), 1,66-1,74 (4H, m), 1,79-1,91 (4H, m), 2,38 (2H, t, J = 6,8 Hz).

Etapa 2

- 35 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (5,7 g) y *tert*-butóxido potásico (1,6 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió carbonato de dimetilo (9,6 ml) a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de [5.5]undecan-1-ona (11,85 g) obtenida en la Etapa 1 en tetrahidrofurano (40 ml) durante 1 hora, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Después de refrigeración con hielo, se añadió gota a gota ácido acético (14,6 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se vertió en salmuera saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:15) para dar éster metílico del

ácido 1-oxo-espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (13,02 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Etapa 3

5 A una solución de éster metílico del ácido 1-oxo-espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (13,02 g) obtenida en la Etapa 2 en metanol (300 ml), se le añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (2,2 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Luego, después de la adición de salmuera saturada, se añadió adicionalmente gota a gota una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción hasta que el desprendimiento de gas cesó, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:8 a 1:5) para dar éster metílico del ácido trans-1-hidroxi-espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (2,74 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,82 (1H, tt, J = 13,6, 5,0 Hz), 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, 4,2 Hz), 2,39 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 10,7, 4,2 Hz), 3,71 (3H, s).

Etapa 4

15 A una solución de éster metílico del ácido trans-1-hidroxi-espiro[5.5]undecano-2-carboxílico (2,74 g) obtenida en la Etapa 3 en cloroformo (20 ml) se le añadió trietilamina (2,02 ml). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,03 ml), en cloroformo (5 ml), en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego, después de la adición de agua, la mezcla de reacción se lavó con la misma. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (30 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,62 ml), seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:8) para dar éster metílico del ácido [5.5]undec-1-eno-2-carboxílico (2,075 g).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32-1,65 (14H, m), 2,20-2,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,84 (1H, s).

Etapa 5

30 A una solución de éster metílico del ácido [5.5]undec-1-eno-2-carboxílico (2,07 g) obtenida en la Etapa 4 en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (30 ml) a -100 °C, en una atmósfera de argón durante 15 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -70 °C durante 1 hora. Luego, después de una cuidadosa adición de metanol (2 ml) y una solución acuosa 6 N 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 de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:5) para dar [5.5]undec-1-eno-2-metanol (1,685 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,53 (12H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,62 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 1,97 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,55 (1H, s).

Etapa 6

40 A una solución de [5.5]undec-1-eno-2-metanol (3,189 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 5, 4-hidroxibenzaldehído (2,589 g) y trifetilfosfina (5,56 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de 1,1'-diisopropilo al 94% (4,446 ml), en tetrahidrofurano (3 ml), en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:9) para dar 4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-benzaldehído (4,27 g).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,51 (12H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 2,03 (2H, dt, J = 6,2, 2,7 Hz), 4,46 (2H, s), 5,70 (1H, s), 7,01 (2H, dt, J = 9,3, 2,3 Hz), 7,82 (2H, dt, J = 9,3, 2,3 Hz), 9,89 (1H, s).

Etapa 7

50 A una solución de acetato de etilo (2,2 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno de diisopropilamida de litio (11,25 ml) a -78 °C, en una atmósfera de argón durante 15 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-benzaldehído (4,27 g), obtenida en la Etapa 6 en tetrahidrofurano (15 ml) durante 10 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 40 minutos. Después de elevar la temperatura a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente una

solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:4 a 1:3) para dar éster etílico del ácido 3-hidroxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (4,98 g).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, dc, J = 10,4, 2,7 Hz), 1,30-1,49 (8H, m), 1,54 (2H, s), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,01-2,04 (4H, m), 2,67 (1H, dd, J = 16,2, 3,9 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,4, 9,3 Hz), 3,11 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,15-4,22 (2H, m), 4,36 (2H, s), 5,08 (1H, dt, J = 9,1, 3,4 Hz), 5,67 (1H, s), 6,90 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,25-7,29 (2H, m).

Etapa 8

- 10 A una solución de éster etílico del ácido 3-hidroxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (4,98 g) obtenida en la Etapa 7 y N,N-diisopropiletilamina (6,97 ml), en cloroformo (100 ml), se le añadió gota a gota una solución 1 M en diclorometano de tetrafluoroborato de trietiloxonio (20 ml) en refrigeración con hielo durante 5 minutos, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró.
- 15 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:5) para dar éster etílico del ácido 3-etoxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (2,175 g).

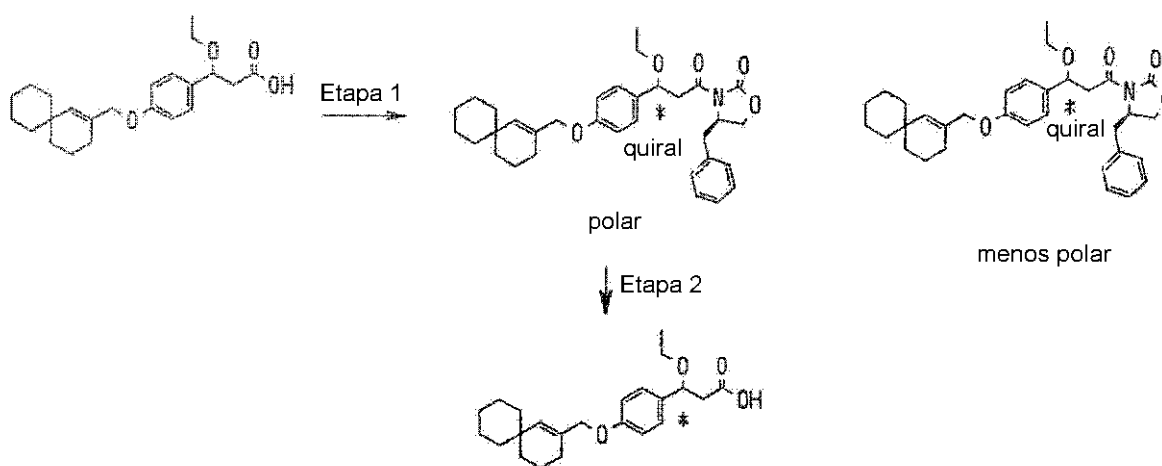
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, td, J = 7,6, 3,1 Hz), 1,31-1,50 (10H, m), 1,53 (2H, d, J = 4,8 Hz), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,06 (2H, dt, J = 12,8, 7,1 Hz), 2,5 (1H, dd, J = 15,0, 5,1 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 15,0, 8,9 Hz), 3,28-3,41 (2H, m), 4,12 (2H, ddd, J = 14,3, 7,1, 2,1 Hz), 4,35 (2H, s), 4,68 (1H, dd, J = 8,9, 5,1 Hz), 5,67 (1H, s), 6,89 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,23 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz).

Etapa 9

- 25 A una solución de éster etílico del ácido 3-etoxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (3,169 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 8, en un disolvente mixto de etanol (10 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (4 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, después de la adición de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (8 ml) a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar ácido 3-etoxi-3-[4-([5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (2,95 g).

30 Ejemplo 42

Preparación de ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

- 35 A una solución de ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (2,95 g) obtenida en el Ejemplo 41 y trietilamina (3,3 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de pivaloilo (1,265 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) a -35 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a de -35 a -30 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 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 de elevación de la temperatura hasta 0 °C durante 2 horas mientras se agitaba la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vertió

en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de media presión sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en 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.

5 Diastereómero menos polar (1,24 g)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34-1,54 (15H, m), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,02-2,10 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 13,5, 9,4 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 16,1, 5,0 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 13,5, 3,1 Hz), 3,37 (2H, ddt, J = 16,5, 7,0, 2,7 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 16,2, 8,7 Hz), 4,36 (2H, s), 4,62-4,68 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 8,7, 5,1 Hz), 5,67 (1H, s), 6,88-6,92 (2H, m), 7,21-7,36 (7H, m).

10 Diastereómero más polar (1,18 g)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,12 Hz), 1,34-1,49 (9H, m), 1,55 (2H, s), 1,64 (2H, tt, J = 9,2, 3,1 Hz), 2,04 (2H, c, J = 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 13,4, 9,5 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 16,2, 4,1 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 13,4, 3,3 Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 3,50 (1H, dd, J = 16,2, 9,4 Hz), 4,18 (2H, dt, J = 12,6, 5,0 Hz), 4,36 (2H, s), 4,67-4,72 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 9,4, 4,1 Hz), 5,67 (1H, s), 6,90 (2H, dt, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,27-7,34 (5H, m).

15 Etapa 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 la Etapa 1 en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadió una mezcla de una solución acuosa 4 N de hidróxido de litio (1,1 ml) y una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (0,88 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 1,5 y 5,5 horas, a la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente una mezcla de una solución acuosa 4 N de hidróxido de litio (0,55 ml) y una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (0,44 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 7 horas, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente sulfito sódico (2,785 g) y una solución acuosa (30 ml) de hidrogenosulfato potásico (1,2 g) en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:3) para dar ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo] 3-propiónico (443 mg) como el compuesto deseado. La rotación óptica específica de este compuesto fue como se indica a continuación.

$[\alpha]_D^{25} = -33,3$ °(cl. 020, EtOH)

Ejemplo 43

30 Preparación de sal sódica del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo]-propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 2 ó 4, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 42.

Ejemplo 44

Preparación de ácido (+)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo] 3-propiónico

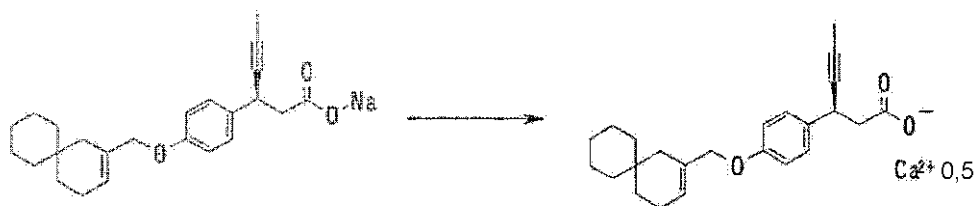
35 De la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 42, el compuesto deseado se obtuvo a partir del diastereómero menos polar obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 42.

Ejemplos 45 a 89

Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 13 se prepararon por el mismo procedimiento de preparación que en cualquiera de los Ejemplos 1 a 44.

40 Ejemplo 90

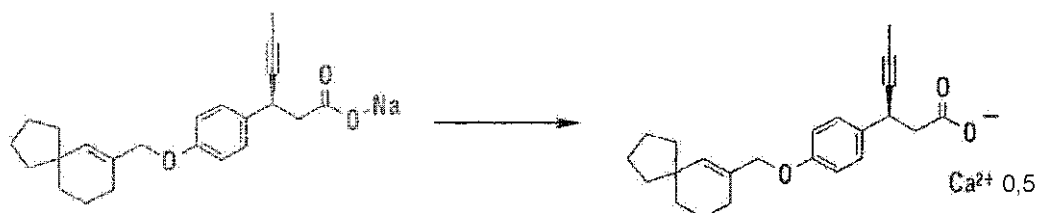
Preparación de sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



5 A una solución de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2,33 g) obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 2, en agua (60 ml), se le añadió una solución acuosa 0,1 M de cloruro de calcio (30 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 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

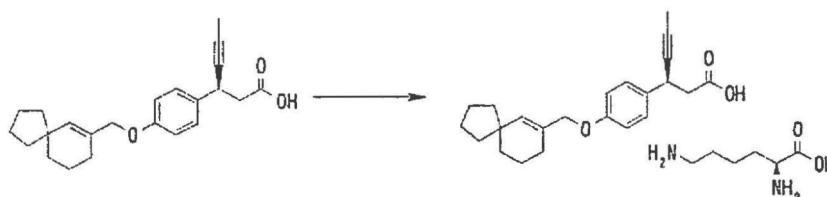
Preparación de sal de calcio 0,5 del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



10 A una solución de sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2,50 g) obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 8, en agua (35 ml), se le añadieron sucesivamente una solución acuosa 0,1 M de cloruro de calcio (33,4 ml) y agua (20 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar sal de calcio del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico 0,5 (2,47 g).

Ejemplo 92

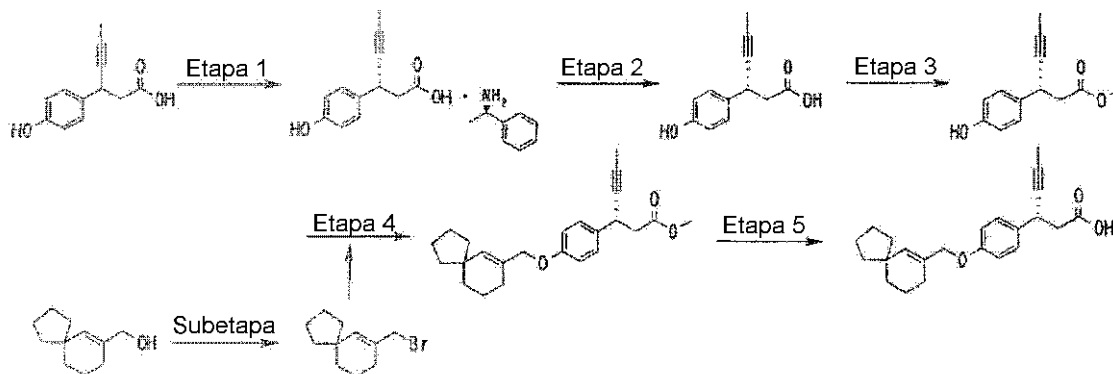
15 Preparación de sal de L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenilo 3-hex-4-inoico



20 A una solución de ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82,5 mg) obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 7, en 2-propanol (1,75 ml) se le añadió 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 después se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó para dar sal de 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 de ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (100 mg) obtenido de la misma manera que en la Subetapa 3 del Ejemplo 1, en 2-propanol (2 ml), se le añadió (R)- α -metilbencilamina (58 mg) a 85 °C. La mezcla se agitó sucesivamente a 85 °C durante 0,5 horas, a 40 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. El cristal resultante se recogió por filtración y después se secó para dar sal (R)- α -metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (68 mg, 66%ee). Entretanto, a una solución de ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (300 g, 58%ee), que se obtuvo por concentración del filtrado producido de la misma manera que después de recristalización en la Subetapa 4 del Ejemplo 1 y extracción del concentrado en condiciones ácidas de la misma manera que después de cristalización en la Subetapa 4 del Ejemplo 1, en 2-propanol (6 l), se le añadió (R)- α -metilbencilamina (151 g) a 75 °C. Esta solución se calentó a 80 °C y se le añadió sal (R)- α -metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (30 mg) obtenida anteriormente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas y se agitó adicionalmente durante 20 horas mientras se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. El cristal resultante se recogió por filtración y después se disolvió en 2-propanol (5,5 l) mientras se calentaba. La mezcla se agitó a 65 °C durante 4 horas y se agitó adicionalmente durante una noche mientras se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. El cristal resultante se recogió por filtración y se secó para dar sal (R)- α -metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (181 g, 98%ee). La pureza óptica se determinó por análisis HPLC quiral (columna: DaicelChiralpalcAD-RH, fase móvil: solución acuosa al 15% v/v de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,01%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,75 (3H, d, J = 3,0 Hz), 2,32-2,55 (2H, m), 3,88 (1H, ddd, J = 8,0, 3,0, 8,5 Hz), 4,04 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,67 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17-7,25 (1H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m).

Etapa 2

Se suspendió sal (R)- α -metilbencilamina del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (40 g) obtenida en la Etapa 1, en acetato de etilo (300 ml)-solución acuosa saturada de hidrógenosulfato potásico (30 ml). La suspensión se agitó vigorosamente hasta que se volvió una solución, seguido de extracción dos veces de la mezcla de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró para dar ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (25 g).

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

Etapa 3

A una solución de ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (25 g) obtenida en la Etapa 2 en metanol (125 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,25 ml), seguido de agitación de la mezcla a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadieron agua (100 ml) y bicarbonato sódico (4,14 g) a la mezcla de reacción, seguido de concentración de la mezcla. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar éster metílico del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (28,5 g).

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,84 (3H, d, J = 2,6 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 15,2, 7,1 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 15,3, 8,3 Hz), 3,67 (3H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 4,80 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 4

A una solución de éster metílico del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (15 g) obtenido en la Etapa 3 y 7-bromometil-espiro[4.5]dec-6-eno (17,3 g) obtenido en la siguiente Subetapa en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió carbonato potásico (12,4 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción dos veces con *n*-hexano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:100 a 1:30) para dar éster metílico del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (23,5 g).

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,45-1,48 (6H, m), 1,62-1,69 (6H, m), 1,82 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,03 (2H, add, J = 6,3, 6,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 15,2, 7,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 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).

Etapa 5

A una solución de éster metílico del ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (23,5 g) obtenida en la Etapa 4 en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (94 ml)-metanol (94 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (48 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (48 ml), seguido de la extracción dos veces con

n-hexano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se concentraron para dar ácido (R)-3-[4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (26 g).

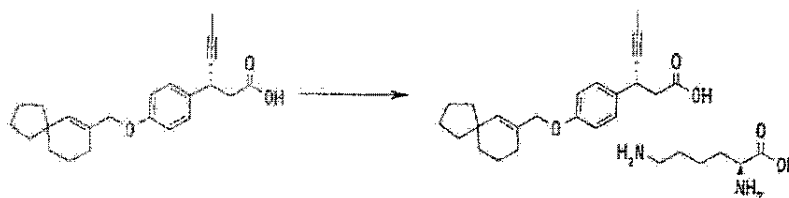
Supetapa

- 5 A una solución de espiro[4,5]dec-6-eno-7-metanol (21,1 g) obtenida de la misma manera que en la Etapa 6 del Ejemplo 7 en tetrahidrofurano (320 ml) se le añadió trietilamina (1,25 ml) en refrigeración con hielo y después a esto se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,8 ml), seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de litio (33 g), seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con *n*-hexano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar
- 10 7-bromometil-espiro[4,5]dec-6-eno (29,2 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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 sal de L-lisina del ácido (R)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



- 15 A una solución de ácido (R)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (5,0 g) obtenido en el Ejemplo 93 en 2-propanol (75 ml) se le añadió una solución de L-lisina (2,07 g) en agua (5,75 ml) a 70 °C, seguido de agitación durante una noche mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y después se secó para dar sal de L-lisina del ácido (R)-3-[4-(espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (5,64 g).

20 Ejemplo 95

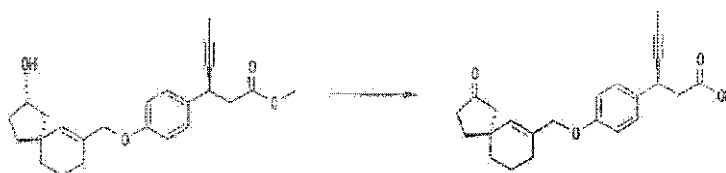
Preparación de sal de calcio 0,5 del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo]-propiónico



- 25 A una solución de sal sódica del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo]-propiónico (3,71 g) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 43, en agua (70 ml), se le añadió una solución acuosa 0,1 M de cloruro de calcio (47,1 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El precipitado se recogió por filtración y después se secó para dar sal de calcio 0,5 del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenilo]-propiónico (3,60 g).

Ejemplo 96

Preparación de ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4,5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



30

De la misma manera que en el Ejemplo 102, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (40 mg) a partir de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (120 mg) obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 98.

5 Ejemplo 97

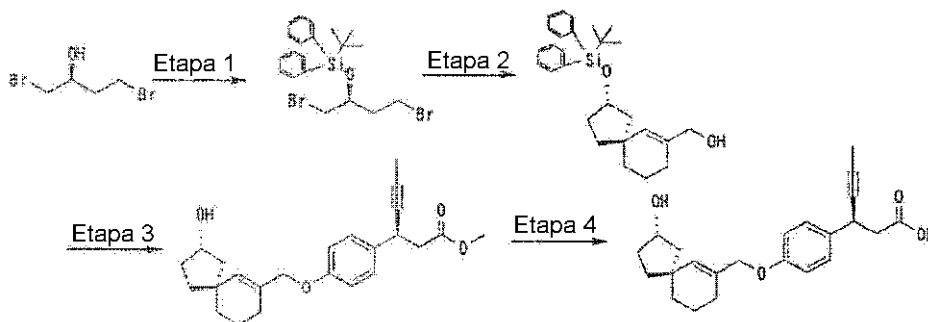
Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



- 10 A una solución de ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (82 mg) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 96, en un disolvente mixto de etanol (5 ml)-agua (1 ml), se le añadió gota a gota una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico (2,13 ml) a -10°C , seguido de 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 al vacío para dar sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (87 mg).

Ejemplo 98

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



Etapa 1

- 20 A una solución de (S)-1,4-dibromo-2-butanol (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadieron imidazol (1,91 g) y *tert*-butilclorodifenilsilano (7,1 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente imidazol (0,59 g) y *tert*-butilclorodifenilsilano (1,77 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:50) para dar
- 25 ((S)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-*tert*-butildifenilsilano (8,56 g).

RMN ^1H (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, $J = 7,0$ Hz), 4,01-4,06 (1H, m), 7,38-7,50 (6H, m), 7,73-7,70 (4H, m).

Etapa 2

- 30 De la misma manera que en las Etapas 4 a 7 del Ejemplo 104, se obtuvo [(2S,5S)-2-(*tert*-butildifenilsilanilo)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (0,90 g) a partir de ((S)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-*tert*-butildifenilsilano (9,7 g) obtenido de la misma manera que en la Etapa 1.

RMN ^1H (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, $J = 4,4$ Hz), 4,34 (1H, tt, $J = 5,1, 5,1$ Hz), 5,32 (1H, s), 7,35-7,45 (6H, m), 7,65-7,68 (4H, m).

35

Etapa 3

De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 104, se obtuvo éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (335 mg) a partir de [(2S,5S)-2-(*tert*-butildifenilsilanilo)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (452 mg) obtenido en la Etapa 2.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,38-1,78 (9H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,89 (1H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 1,98-2,07 (3H, m), 2,66 (1H, dd, J = 15,1, 7,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 15,1, 8,3 Hz), 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 = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 4

- 10 De la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (37 mg) a partir de éster metílico 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 la Etapa 3. La configuración de la estructura se determinó por espectro de RMN (NOESY, HSQC).

Ejemplo 99

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



15

De la misma manera que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 98.

Ejemplo 100

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



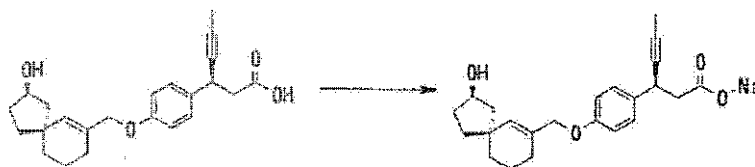
20

De la misma manera que en el Ejemplo 106, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (33 mg) a partir de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2S,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (65 mg) obtenido de la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo 98. La configuración de la estructura se determinó por espectro de RMN (NOESY, HSQC).

25

Ejemplo 101

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

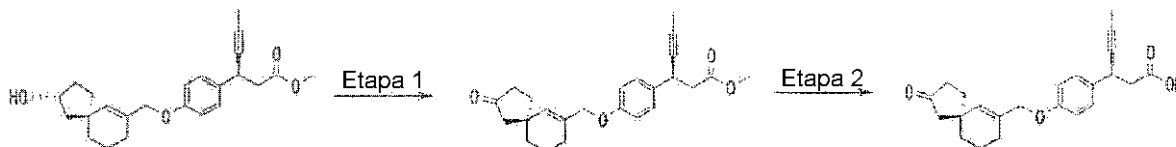


30

De la misma manera que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 100.

Ejemplo 102

Preparación de ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



5 A una solución de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (195 mg) obtenida en la Etapa 9 del Ejemplo 104 en cloroformo (2 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin; 259 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:6 a 1:4) para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (190 mg).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,43-1,71 (4H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,3 Hz), 1,79-1,84 (2H, m), 1,98-2,07 (3H, m), 2,15-2,26 (3H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,56 (3H, s), 3,94-3,99 (1H, m), 4,36 (2H, s), 5,69 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Etapa 2

De la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (129 mg) a partir de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (190 mg) obtenido en la Etapa 1.

20 Ejemplo 103

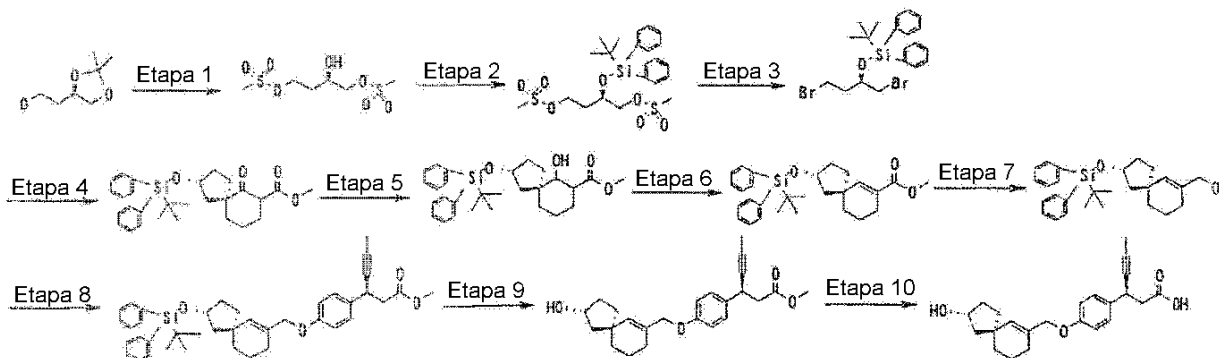
Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



De la misma manera que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 102.

25 Ejemplo 104

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



Etapa 1

A (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (10,27 g) se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (20 ml), seguido de 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 éste se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,87 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se extrajo sucesivamente dos veces con acetato de etilo y una vez con acetato de etilo:tetrahidrofurano (proporción en volumen) = 1:1. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y después se concentraron. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar (R)-3-hidroxi-4-metanosulfoniloxi-butyl éster del ácido metanosulfónico (7,88 g).

RMN ^1H (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, sa).

Etapa 2

A una solución de (R)-3-hidroxi-4-metanosulfoniloxi-butyl éster del ácido metanosulfónico (7,5 g) obtenida en la Etapa 1, en N,N-dimetilformamida (30 ml), se le añadieron imidazol (2,9 g) y *terc*-butilclorodifenilsilano (10,3 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua en refrigeración con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:2 a 1:1) para dar (R)-3-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-4-metanosulfoniloxibutyl éster del ácido metanosulfónico (11,4 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,01 (9H, s), 1,91 (2H, dt, J = 6,1, 6,1 Hz), 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).

Etapa 3

A una solución de (R)-3-((*terc*-butildifenilsilanil)-oxi)-4-metanosulfoniloxi-butyl éster del ácido metanosulfónico (10,9 g) obtenida en la Etapa 2 en N,N-dimetilformamida (80 ml) se le añadió bromuro de litio (5,7 g), seguido de agitación de la mezcla a 105 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar ((R)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-*terc*-butildifenilsilano (10,8 g) como un producto en bruto.

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,09 (9H, s), 2,16-2,26 (2H, m), 3,27 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,01-4,06 (1H, m), 7,38-7,49 (6H, m), 7,67-7,73 (4H, m).

Etapa 4

De la misma manera que en las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 7, se obtuvo éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-6-oxo-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (1,65 g) como un producto en bruto a partir de ((R)-3-bromo-1-bromometil-propoxi)-*terc*-butildifenilsilano en bruto (10,3 g) obtenido en la Etapa 3.

RMN ^1H (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).

Etapa 5

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-6-oxo-espiro[4.5]decano-7-carboxílico en bruto (1,65 g) obtenido en la Etapa 4, en tolueno (1,6 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (5 ml) y trietilsilano (0,52 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 3 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de carbonato potásico (4,95 g) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 10 minutos seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-6-hidroxi-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (1,76 g) como un producto en bruto.

RMN ^1H (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).

Etapa 6

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-6-hidroxi-espiro[4.5]decano-7-carboxílico en bruto (1,76 g) obtenido en la Etapa 5, en piridina (5 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de

la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A esta solución se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,88 ml), seguido de agitación de la mezcla a 70 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:30 a 1:25) para dar éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxílico (0,615 g).

RMN ^1H (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, 3,9 Hz), 6,60 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,35-7,46 (6H, m), 7,64-7,68 (4H, m).

10 Etapa 7

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxílico (615 mg) obtenido en la Etapa 6, en tolueno (7 ml), se le añadió gota a gota hidruro sódico de bis(2-metoxietoxi)aluminio (solución de tolueno al 65%; 486 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota solución acuosa 1 M de sal de Rochelle (10 ml), seguido de agitación de 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 se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:6 a 1:5) para dar [(2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (539 mg).

RMN ^1H (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 = 4,2 Hz), 4,34 (1H, tt, J = 5,1, 5,1 Hz), 5,32 (1H, s), 7,35-7,45 (6H, m), 7,65-7,69 (4H, m).

Etapa 8

De la misma manera que en la Etapa 7 del Ejemplo 7, se obtuvo éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi]-fenil]-hex-4-inoico (738 mg) a partir de [(2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-il]-metanol (529 mg) obtenido en la Etapa 7.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,06 (9H, s), 1,37-1,44 (1H, m), 1,64-1,81 (9H, m), 1,83 (3H, d, J = 2,6 Hz), 2,00-2,05 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J = 15,2, 6,8 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,2, 8,3 Hz), 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 = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,45 (6H, m), 7,65-7,69 (4H, m).

Etapa 9

A una solución de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-[(2R,5R)-2-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi]-fenil]-hex-4-inoico (738 mg) obtenido en la etapa 8, en tetrahidrofurano (3,7 ml), se le añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M; 2,97 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:3) para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (395 mg).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,34-1,42 (2H, m), 1,47-1,63 (6H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 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 = 3,7 Hz), 5,57 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz).

40 Etapa 10

De la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (71 mg) a partir de éster metílico 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 la Etapa 9. La configuración de la estructura se determinó por espectro de RMN (NOESY, HSQC).

45 Ejemplo 105

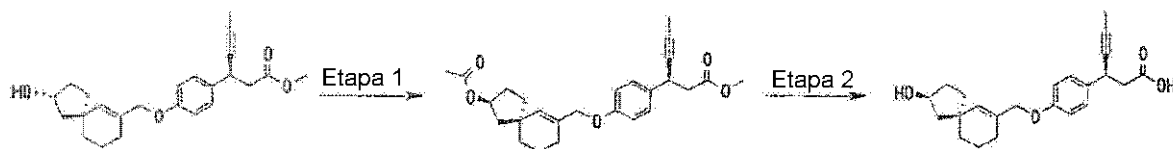
Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



De la misma manera que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 104.

Ejemplo 106

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



5

Etapa 1

A una solución de éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (133 mg) obtenido de la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 104 en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente trifetilfosfina (119 mg), ácido acético (0,03 ml) y azodicarboxilato de dimetilo (0,168 ml), en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:5) para dar éster metílico del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-acetoxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (107 mg).

10

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41-1,70 (8H, m), 1,77 (3H, d, J = 2,6 Hz), 1,84-1,91 (1H, m), 1,94-1,98 (5H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 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 = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz).

15

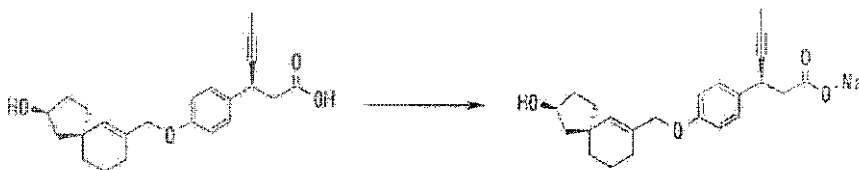
Etapa 2

A una solución de éster metílico 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 la Etapa 1, en un disolvente mixto de metanol (0,65 ml)-tetrahidrofurano (0,65 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,28 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (0,28 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina sobre gel de sílice (ácido acético:metanol:cloroformo (proporción en volumen) = 0,1:1:20) para dar ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (79 mg). La configuración de la estructura se determinó por espectro de RMN (NOESY, HSQC).

25

Ejemplo 107

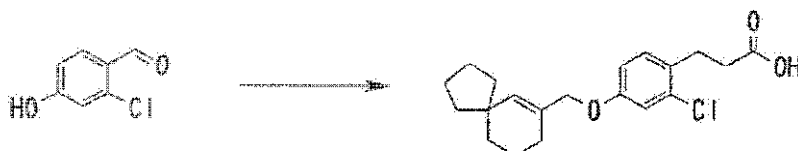
Preparación de sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



30 De la misma manera que en el Ejemplo 97, el compuesto deseado se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 106.

Ejemplo 108

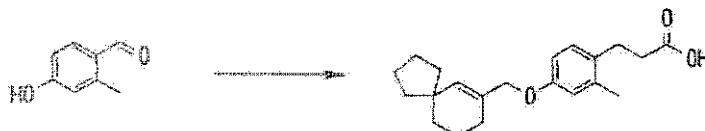
Preparación de ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



De la misma manera que en las Etapas 2 y 4 a 6 del Ejemplo 110, se obtuvo ácido 3-[2-cloro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (75 mg) a partir de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (250 mg).

Ejemplo 109

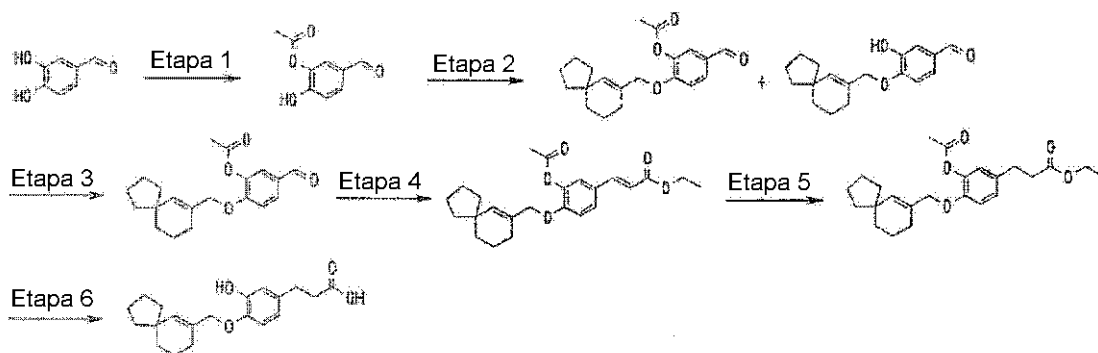
5 Preparación de ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



De la misma manera que en Etapas 2 y 4 a 6 del Ejemplo 110, se obtuvo 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (107 mg) a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (507 mg).

10 Ejemplo 110

Preparación de ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

15 A una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (36 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (1,45 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, después de 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 le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:2 a 1:1) para dar éster del ácido 5-formil-2-hidroxifenilacético (4,9 g).

20 RMN ¹H (acetona-d₆) δ: 2,29 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 9,35 (1H, sa), 9,85 (1H, s).

Etapa 2

25 A una solución de 5-formil-2-hidroxifenil éster del ácido acético (2,1 g) obtenida en la Etapa 1, en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadieron sucesivamente trifenilfosfina (4,3 g), espiro[4.5]dec-6-eno-7-metanol (3,55 g), obtenido de la misma manera que en la Etapa 6 del Ejemplo 7, y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (2,8 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la adición de éter dietílico a la mezcla de reacción, los extractos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en 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.

35 RMN ¹H (3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-benzaldehído, CDCl₃) δ: 1,45-1,50 (6H, m), 1,63-1,70 (6H, m), 2,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,54 (2H, s), 5,64 (1H, s), 5,79 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,85 (1H, s).

Etapa 3

- 5 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 la Etapa 2, en cloroformo (9 ml), se le añadieron trietilamina (1,7 ml) y cloruro de acetilo (0,4 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 1 hora. Después de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en 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).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46-1,49 (6H, m), 1,63-1,71 (6H, m), 1,99 (2H, t, J = 5,7 Hz), 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 = 2,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 9,87 (1H, s).

Etapa 4

- 15 A una solución de hidruro sódico al 60% (0,118 g) en tetrahidrofurano (11,5 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (0,64 ml), en una atmósfera de argón y en refrigeración con hielo, seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución de 5-formil-2-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil éster del ácido acético (0,75 g) obtenido en la Etapa 3 en tetrahidrofurano (3,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de agua enfriada con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:9)
- 20 para dar éster etílico del ácido (E)-3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-acrílico (0,9 g).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,28-1,38 (3H, m), 1,43-1,53 (6H, m), 1,60-1,69 (6H, m), 1,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,32 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,29 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz).

Etapa 5

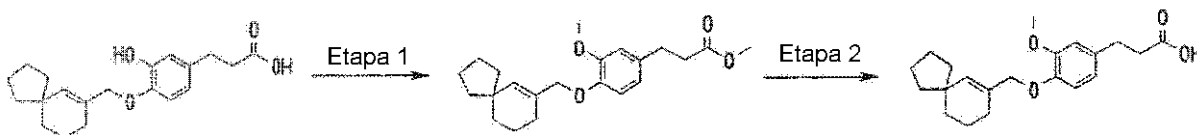
- 25 A una solución de éster etílico del ácido (E)-3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-acrílico (0,43 g) obtenido en la Etapa 4, en acetato de etilo (8 ml), se le añadieron paladio al 10%-carbón (86 mg) y una solución 0,1 M en acetato de etilo de sulfuro de difenilo (1,08 ml), seguido de agitación a presión aumentada (0,4 MPa), en una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:9) para dar éster etílico del ácido
- 30 3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (0,332 g).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,51 (6H, m), 1,62-1,68 (6H, m), 1,99 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,89 (2H, t, J = 4,1 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz).

Etapa 6

De la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (51 mg) a partir de éster etílico del ácido 3-[3-acetoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (100 mg) obtenido en la Etapa 5.

Ejemplo 111

- 40 Preparación de ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

- 45 A una solución de ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (188 mg) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 110, en N, N-dimetilformamida (2 ml), se le añadieron yoduro de metilo (0,082 ml) y carbonato potásico (0,30 mg), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:40 a 1:10) para dar

éster metílico del ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (176 mg).

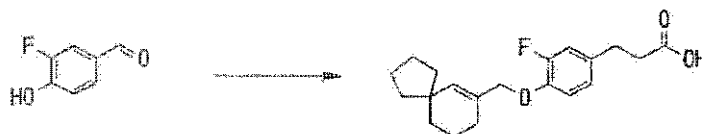
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43-1,47 (6H, m), 1,61-1,68 (6H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,68 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,42 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,1 Hz).

5 Etapa 2

Se sometió a la reacción éster metílico del ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (176 mg) obtenido en la Etapa 1, en las mismas condiciones que en la Etapa 9 del Ejemplo 1, para dar ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (159 mg).

Ejemplo 112

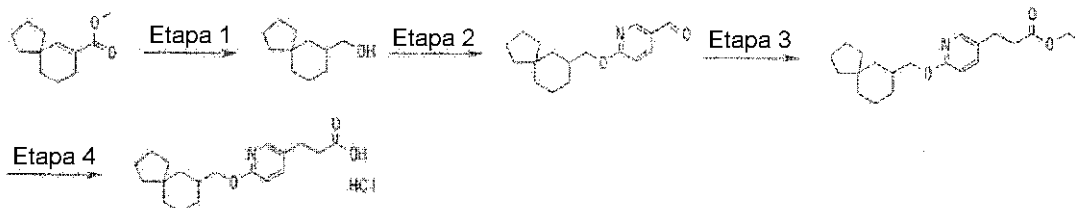
10 Preparación de ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



De la misma manera que en las Etapas 2 y 4 a 6 del Ejemplo 110, se obtuvo ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (80 mg) a partir de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (500 mg).

15 Ejemplo 113

Preparación de clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propiónico



Etapa 1

20 A una solución de éster metílico del ácido espiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxílico (4,5 g), obtenido de la misma manera que en la Etapa 5 del Ejemplo 7, en tetrahidrofurano (45 ml), se le añadió paladio al 5%-carbón (0,5 g), seguido de agitación a presión aumentada (0,4 MPa), en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (50 ml). A este filtrado se le añadió gota a gota una solución 1 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (70 ml), en una atmósfera de argón a -70 °C, seguido de elevación de la temperatura a -20 °C durante 1,5 horas mientras se agitaba la mezcla de reacción. Se

25 añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:9) para dar espiro[4.5]dec-7-il-metanol (3,6 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,84 (1H, cd, J = 12,6, 4, 2 Hz), 0,92 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,15 (1H, td, J = 12,6, 4,2 Hz), 1,27 (1H, t, J = 4,2 Hz), 1,31-1,67 (13H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,0 Hz).

Etapa 2

35 A una mezcla de acetato de paladio (II) (135 mg), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (478 mg) y carbonato de cesio (3,9 g) se le añadió tolueno (15 ml), seguido de agitación de en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadieron espiro[4.5]dec-7-il-metanol (1,0 g) obtenido en la Etapa 1 y 6-bromopiridina-3-carboxaldehído (1,1 g), seguido de agitación de la mezcla a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:49 a 1:9) para dar 6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridina-3-carboxaldehído (0,313 g).

40 RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 6,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 2,3, 0,6 Hz), 9,94 (1H, d, J = 0,6 Hz).

Etapa 3

Se sometió a la reacción 6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridina-3-carboxaldehído (0,313 g) obtenido en la Etapa 2, en las mismas condiciones que en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 110, para dar éster etílico del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propiónico (36 mg).

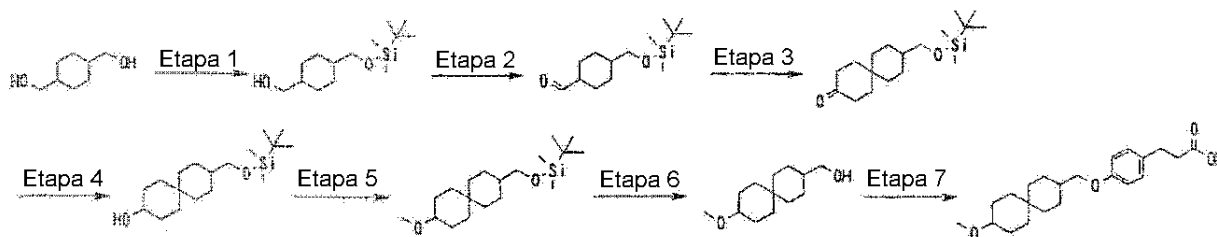
- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0, 90-1,08 (4H, m), 1,15-1,31 (3H, m), 1,38-1,50 (7H, m), 1,56-1,67 (9H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,03 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,13 (2H, g, J = 7,2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Etapa 4

- 10 A una solución de éster etílico del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propiónico (36 mg) obtenido en la Etapa 3, en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (0,36 ml)-etanol (0,36 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,21 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1, 5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en una solución en 1,4-dioxano de cloruro de hidrógeno (4 M, 0,5 ml) y a esto se le añadió hexano (0,5 ml) mientras se agitaba. El sólido resultante se recogió por filtración y después se secó para dar clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propiónico (33 mg).
- 15

Ejemplo 114

Preparación de ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



20 Etapa 1

A una solución de ciclohexano-1,4-dimetanol (10,0 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron sucesivamente *tert*-butildimetilclorosilano (8,9 g) e imidazol (9,5 g), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron hielo y una solución acuosa saturada de bromuro de litio, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bromuro de litio y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:9 a 2:3) para dar 4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexil-metanol (8,7 g).

25

RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 10,4 Hz), 3,41(1,4H, d, J = 6,7 Hz), 3,47 (2H, c, J = 6,3 Hz), 3,55 (0,6H, dd, J = 6,7, 5,8 Hz).

30 Etapa 2

A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexil-metanol 1 (8,5 g) obtenido en la Etapa 1, en cloroformo (85 ml), se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin; 15,3 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla en refrigeración con hielo durante 2,5 horas. Después de la adición de una solución acuosa de sulfito sódico y una solución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:9) para dar 4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexanocarbaldehído (6,9 g).

35

RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 1,6 Hz), 9, 71 (0,5H, s).

40

Etapa 3

De la misma manera que en las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 1, se obtuvo 9-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ona (1,5 g) a partir de 4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-ciclohexanocarbaldehído (1,16 g) obtenido en la Etapa 2.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,12 (2H, cd, J = 12,8, 3,4 Hz), 1,25 (2H, td, J = 12,8, 3,4 Hz), 1,43-1,54 (1H, m), 1,61-1,67 (4H, m), 1,73-1,79 (4H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,35 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,45 (2H, d, J = 6,3 Hz).

Etapa 4

- 5 A una solución de 9-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ona (1,5 g) obtenida en la Etapa 3 en metanol (24 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,17 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 0,5 horas. Después de la adición de una solución acuosa saturada de ácido cítrico, la mezcla de reacción se concentró al vacío, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:4) para dar
- 10 9-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ol (0,47 g).

RMN ^1H (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 = 6,2 Hz), 3,57-3,61 (1H, m).

Etapa 5

- 15 A una solución de 9-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-espiro[5.5]undecan-3-ol (309 mg) obtenido en la Etapa 4 en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió hidruro sódico al 60% (60 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (0,19 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente hidruro sódico al 60% (120 mg) y yodometano (0,38 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, seguido de la extracción tres veces con éter dietílico. La capa orgánica se secó y después se concentró para dar *terc*-butil-(9-metoxiespiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-dimetilsilano (393 mg) como un producto en bruto.
- 20

RMN ^1H (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 = 6,5 Hz).

Etapa 6

- 25 A una solución de *terc*-butil-(9-metoxiespiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-dimetilsilano en bruto (393 mg) obtenido en la Etapa 5, en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro tetra-*n*-butilamonio (3 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:4) para dar (9-metoxiespiro[5.5]undec-3-il)metanol (217 mg).
- 30

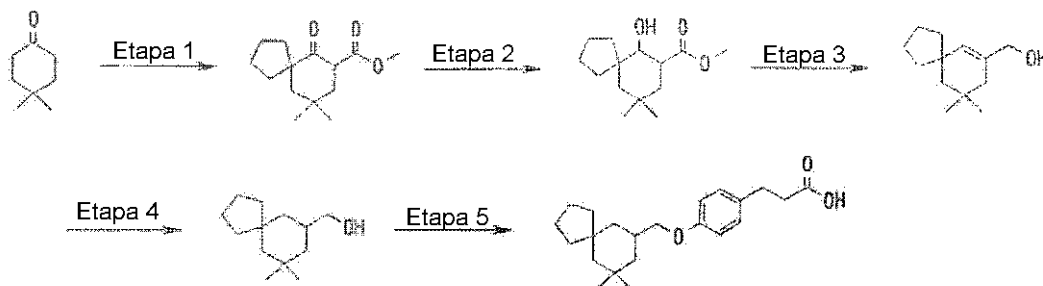
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,94-1,51 (4H, m), 1,56 (4H, m), 1,70-1,89 (7H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,47 (2H, d, J = 6,0 Hz).

Etapa 7

- 35 De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 21, se obtuvo ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (109 mg) a partir de (9-metoxiespiro[5.5]undec-3-il)metanol (208 mg) obtenido en la Etapa 6.

Ejemplo 115

Preparación de ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



40

Etapa 1

De la misma manera que en las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 7, se obtuvo éster metílico del ácido

9,9-dimetil-6-oxo-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (461 mg) a partir de 4, 4-dimetilciclohexanona (800 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (4,2H, s), 1,02 (0,9H, s), 1,21 (0,9H, s), 1,49-1,89 (8H, m), 2,01-2,07 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (0,3H, dd, J = 13,9, 5,3 Hz), 12,46 (0,7H, s).

Etapa 2

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 9,9-dimetil-6-oxo-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (450 mg) obtenido en la Etapa 1, en metanol (4,5 ml), se le añadió cloruro de calcio dihidrato (417 mg), seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 15 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió en tres porciones borohidruro sódico (90 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, tolueno y salmuera saturada y la mezcla se agitó durante 5 minutos, seguido de separación de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 1:6) para dar éster metílico del ácido 6-hidroxi-9,9-dimetil-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (341 mg).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 4,4 Hz), 2,63 (0,6H, ddd, J = 13,6, 10,1, 3,0 Hz), 2,76 (0,4H, dc, J = 13,5, 1,8 Hz), 2,89 (0,4H, d, J = 2,6 Hz), 3,62 (0,6H, dd, J = 10,6, 4,1 Hz), 3,69 (0,4H, s), 3,72 (3H, s).

Etapa 3

- 20 De la misma manera que en la Etapa 6 del Ejemplo 104, se obtuvo (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-6-en-7-il)-metanol (243 mg) a partir de éster metílico del ácido 6-hidroxi-9,9-dimetil-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (330 mg) obtenido en la Etapa 2.

RMN ¹H (CDCl₃) 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 = 4,9 Hz), 5,50 (1H, s).

Etapa 4

- 25 De la misma manera que en la Etapa 5 del Ejemplo 22, se obtuvo (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-il)-metanol (169 mg) a partir de (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-6-en-7-il)-metanol (199 mg) obtenido en la Etapa 3.

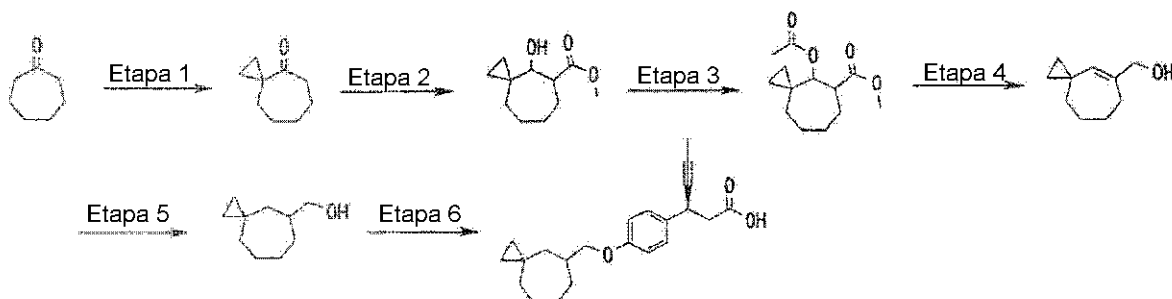
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,23-1,57 (10H, m), 1,57-1,69 (4H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 3,45 (2H, d, J = 4,4 Hz).

Etapa 5

- 30 De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 21, se obtuvo ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (129 mg) a partir de (9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-il)-metanol (100 mg) obtenido en la Etapa 4.

Ejemplo 116

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[2.6]non-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



35 Etapa 1

- 40 A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (3,48 g) en *tert*-butanol (32 ml) se le añadió cicloheptanona (1,9 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió yoduro de (2-cloroetil)-dimetilsulfonio (3,7 g) en ocho porciones durante 1,6 horas, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter

dietílico:hexano (proporción en volumen) = 1:15) para dar espiro[2,6]nonan-4-ona (1,40 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,67 (2H, ddd, J = 3,4, 3,4, 3,4 Hz), 1,24 (2H, ddd, J = 3,4, 3,4, 3,4 Hz), 1,66-1,73 (6H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m).

Etapa 2

- 5 De la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 7 y en la Etapa 2 del Ejemplo 115, se obtuvo éster metílico del ácido 4-hidroxi-espiro[2.6]nonano-5-carboxílico (1,47 g) a partir de espiro[2,6]nonan-4-ona (1,40 g) obtenida en la Etapa 1.

RMN ¹H (CDCl₃) 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, 2,2 Hz), 2,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,22 (1H, s), 3,69 (3H, s).

10 Etapa 3

A una solución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-espiro[2.6]nonano-5-carboxílico (0,899 g) obtenido en la Etapa 2, en cloroformo (18 ml), se le añadieron sucesivamente trietilamina (6,33 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g) y anhídrido acético (2,15 ml) en una atmósfera de argón y en refrigeración con hielo, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de refrigeración con hielo de la mezcla de reacción y de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la misma, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter dietílico:hexano (proporción en volumen) = 1:9) para dar éster metílico del ácido 4-acetoxi-espiro[2.6]nonano-5-carboxílico (1,06 g).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,35-0,40 (1H, m), 0,43-0,48 (1H, m), 0,50-0,55 (1H, m), 0,72-0,77 (1H, m), 0,82-0,89 (1H, m), 1,55-1,74 (3H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,87-1,95 (1H, m), 1,97-2,15 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,78 (1H, dc, J = 11,2, 1,8 Hz), 3,63 (3H, s), 4,64 (1H, t, J = 0,9 Hz).

Etapa 4

- 25 A una solución de éster metílico del ácido 4-acetoxi-espiro[2.6]nonano-5-carboxílico (1,06 g) obtenido en la Etapa 3, en tolueno (11 ml), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,3 ml), seguido de agitación de la mezcla de reacción a 120 °C durante 5,5 horas. Después de refrigeración con hielo de la mezcla de reacción, se añadieron agua (25 ml) y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (25 ml) a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna cromatografía sobre gel de sílice (éter dietílico:hexano (proporción en volumen) = 1:20) para dar espiro[2.6]non-4-en-5-il-metanol (0,32 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,49-0,57 (4H, m), 1,27 (1H, sa), 1,46 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,65-1,75 (4H, m), 2,22 (2H, dd, J = 6,8, 4,1 Hz), 3,95 (2H, s), 5,24 (1H, s).

Etapa 5

- 35 A una solución de espiro[2.6]non-4-en-5-il-metanol (170 mg) obtenida en la Etapa 4 en etanol (3,4 ml) se le añadió óxido de platino (35 mg), seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente a presión normal en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:7) para dar espiro[2,6]non-5-il-metanol (164 mg).

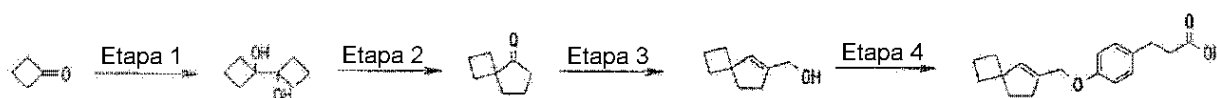
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,23-0,36 (3,6H, m), 0,86-0,93 (0,4H, m), 1,12 -1,37 (4H, m), 1,44-1,83 (7H, m), 3,35-3,44 (2H,m).

40 Etapa 6

De la misma manera que en Etapas 8 a 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-(espiro[2.6]non-5-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (157 mg) a partir de espiro[2,6]non-5-il-metanol (100 mg) obtenido en la Etapa 5.

Ejemplo 117

- 45 Preparación de ácido 3-[4-(espiro[3.4]oct-5-en-6-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



Etapa 1

A una solución de cloruro de litio (2,12 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió yoduro de samario (II) (5,0 g) en una atmósfera de argón, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de ciclobutanona (825 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico en refrigeración con hielo, seguido de extracción tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano (proporción en volumen) = 1:19 a 3:2) para dar biciclobutil-1,1'-diol (399 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58-1,71 (2H, m), 1,93-2,07 (6H, m), 2,15 (2H, s), 2,27-2,37 (4H, m).

Etapa 2

A biciclobutil-1,1'-diol (1,95 g) obtenido de la misma manera que en la Etapa 1 se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico (20 ml), seguido de agitación de la mezcla a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se refrigeró con hielo y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano→éter dietílico:hexano (proporción en volumen) = 1:6) para dar espiro[3,4]octan-5-ona (583 mg).

RMN¹H (CDCl₃) δ: 1,77-1,86 (4H, m), 1,90-2,03 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,23-2,30 (2H, m).

Etapa 3

De la misma manera que en las Etapas 2 a 4 del Ejemplo 116, se obtuvo espiro[3,4]oct-5-en-6-il-metanol (116 mg) a partir de espiro[3,4]octan-5-ona (545 mg) obtenido en la Etapa 2.

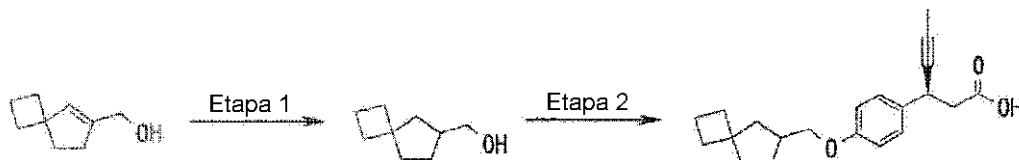
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,77-1,90 (2H, m), 1,92-2,10 (6H, m), 2,30 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, s), 5,73 (1H, s).

Etapa 4

De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 21, se obtuvo ácido 3-[4-(espiro[3,4]oct-5-en-6-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (108 mg) a partir de espiro[3,4]oct-5-en-6-il-metanol (58 mg) obtenido en la Etapa 3.

Ejemplo 118

Preparación de ácido (3S)-3-[4-(espiro[3,4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



Etapa 1

30 De la misma manera que en la Etapa 5 del Ejemplo 116, se obtuvo espiro[3,4]oct-6-il-metanol (53 mg) a partir de espiro[3,4]oct-5-en-6-il-metanol (50 mg) obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 117.

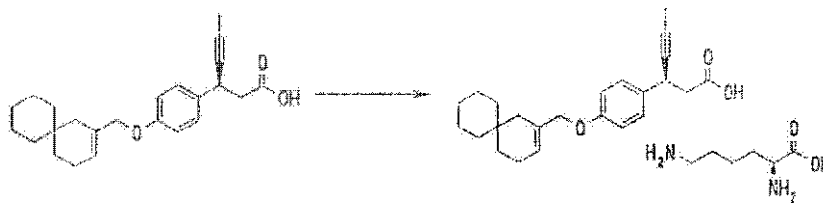
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,32 (3H, m), 1,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,70-1,79 (1H, m), 1,79-1,91 (7H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Etapa 2

35 De la misma manera que en las Etapas 8 a 9 del Ejemplo 1, se obtuvo ácido (3S)-3-[4-(espiro[3,4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (88 mg) a partir de espiro[3,4]oct-6-il-metanol (50 mg) obtenido en la Etapa 1.

Ejemplo 119

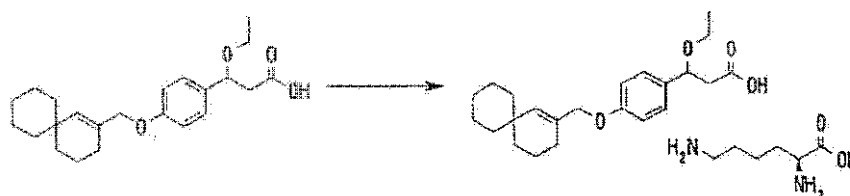
Preparación de sal de L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico



- 5 A una solución de ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (50 mg) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, en un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida (0,75 ml)-agua (0,059 ml) se le añadió una solución acuosa al 50% de L-lisina (0,032 ml) a 50 °C, seguido de agitación durante una noche mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y después se secó para dar sal de L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (45 mg).

Ejemplo 120

- 10 Preparación de sal de L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico



- 15 A una solución de ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (50 mg) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 42, en un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida (0,75 ml)-agua (0,044 ml), se le añadió una solución acuosa al 50% de L-lisina (0,032 ml) a 50 °C, seguido de agitación durante una noche mientras se enfriaba gradualmente la mezcla a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y después se secó para dar sal de L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (52 mg).

La fórmula estructural de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 120 se muestra en las Tablas 1 a 17. En las Tablas 1 a 17, la quiralidad del átomo de carbono en un grupo metino sustituido por un grupo fenilo o un grupo piridilo está representada como "la quiralidad en el carbono bencílico".

- 20 Con respecto a los compuestos obtenidos en 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. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
1		Isómero S	-	-
2		Isómero S	-	-
3		Isómero S	-	-
4		Isómero S	-	-
5		Isómero S	-	-
6		Isómero S	-	-
7		Isómero S	-	-

Tabla 2

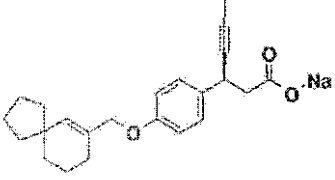
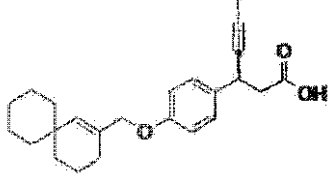
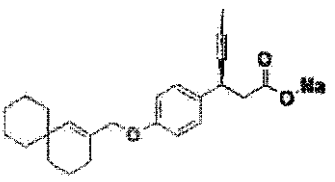
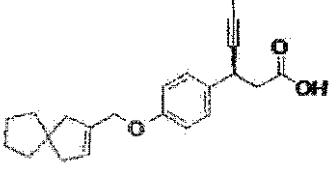
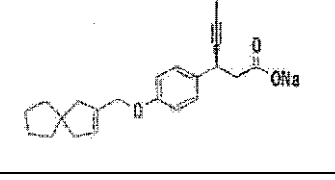
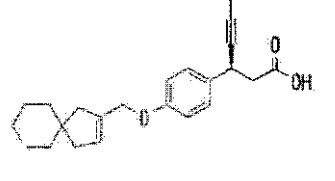
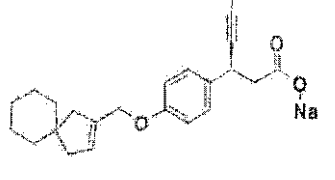
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
8		Isómero S	-	-
9		Isómero S	-	-
10		Isómero S	-	-
11		Isómero S	-	-
12		Isómero S	-	-
13		Isómero S	-	-
14		Isómero S	-	-

Tabla 3

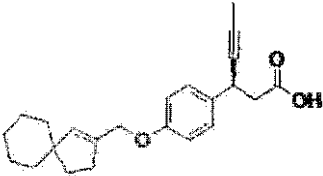
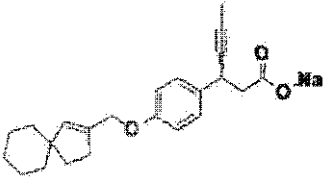
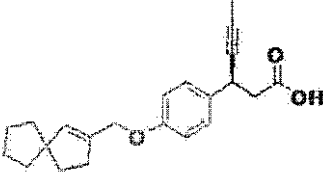
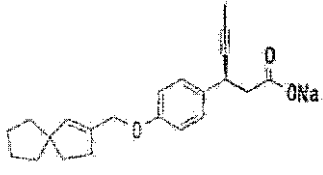
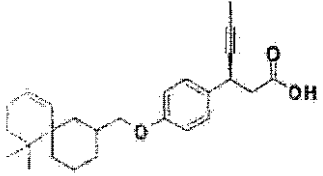
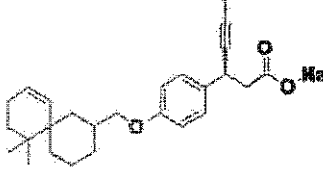
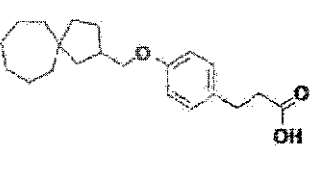
Ej. Nº	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
15		Isómero S	-	-
16		Isómero S	-	-
17		Isómero S	-	-
18		Isómero S	-	-
19		Isómero S	racemato	espiro-C6: racemato
20		Isómero S	racemato	espiro-C6: racemato
21		-	racemato	-

Tabla 4

Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
22		Isómero S	-	-
23		Isómero S	-	-
24		Isómero S	-	-
25		Isómero S	-	-
26		Isómero S	racemato	-
27		Isómero S	racemato	-
28		Isómero S	racemato	-

Tabla 5

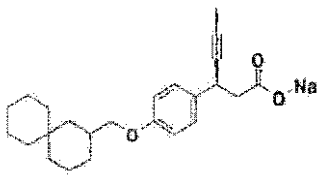
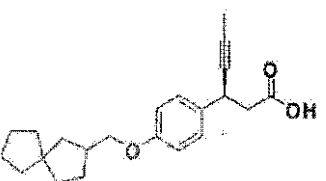
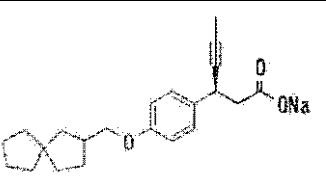
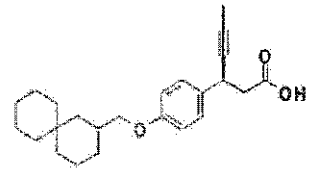
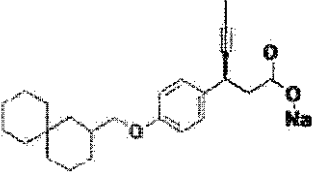
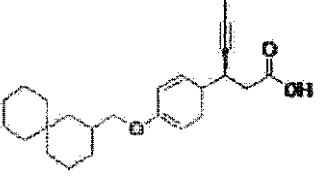
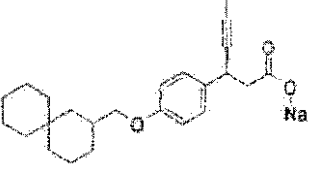
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
29		Isómero S	racemato	-
30		Isómero S	racemato	-
31		Isómero S	racemato	-
32		Isómero S	quiral:A	-
33		Isómero S	quiral:A	-
34		Isómero S	quiral:B	-
35		Isómero S	quiral:B	-

Tabla 6

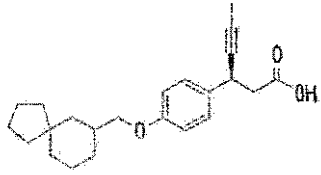
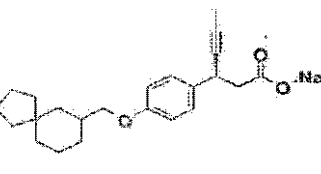
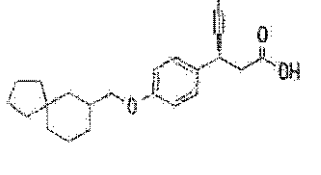
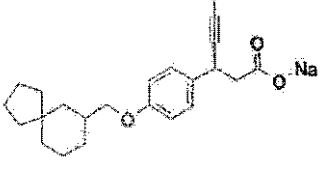
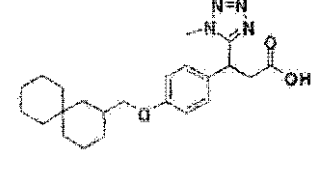
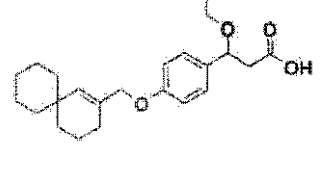
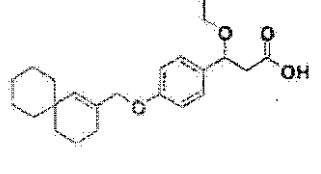
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
36		Isómero S	quiral:A	-
37		Isómero S	quiral:A	-
38		Isómero S	quiral:B	-
39		Isómero S	quiral:B	-
40		racemato	racemato	-
41		racemato	-	-
42		(-)-isómero	-	-

Tabla 7

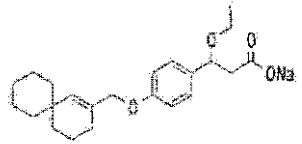
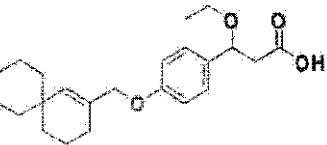
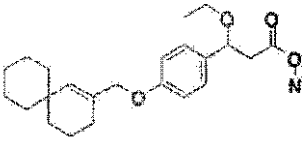
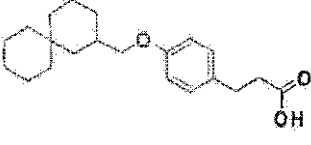
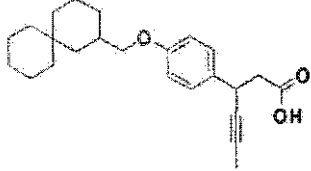
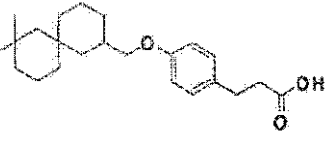
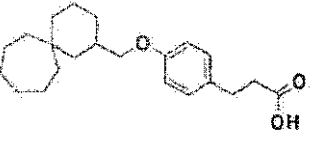
Ej. Nº	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
43		(-) -isómero	-	-
44		(+) -isómero	-	-
45		racemato	-	-
46		-	racemato	-
47		racemato	racemato	-
48		-	racemato	espiro-C6: racemato
49		-	racemato	-

Tabla 8

Ej. Nº	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión 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

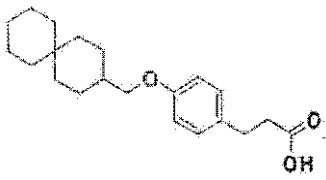
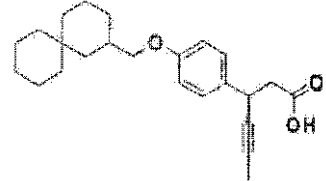
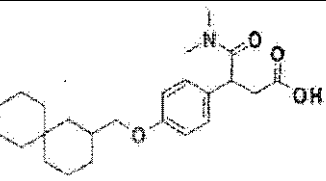
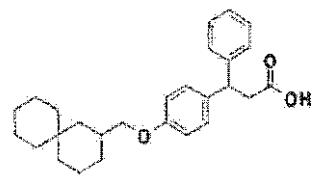
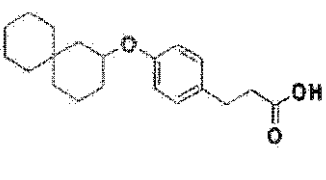
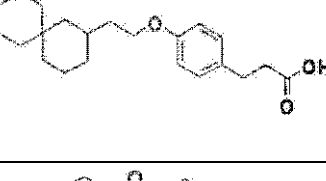
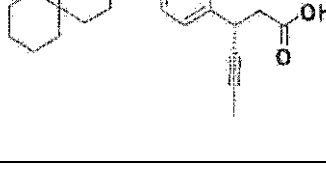
Ej. Nº	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
57		-	-	-
58		Isómero R	racemato	
59		racemato	racemato	-
60		racemato	racemato	-
61		-	racemato	-
62		-	racemato	-
63		Isómero S	-	-

Tabla 10

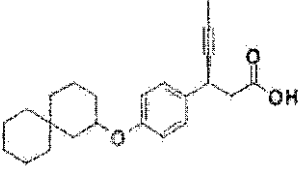
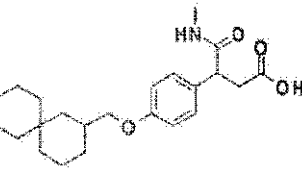
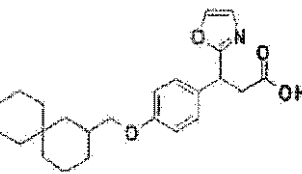
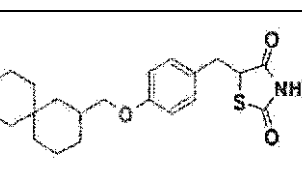
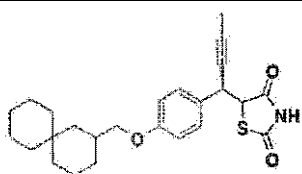
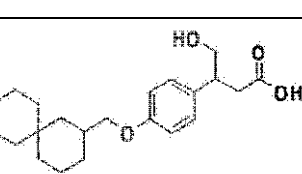
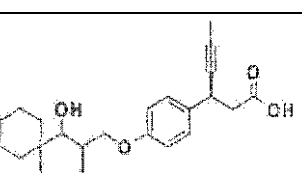
Ej. Nº	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
64		Isómero S	racemato	-
65		racemato	racemato	-
66		racemato	racemato	-
67		-	racemato	tiazolidina-diona-C5: racemato
68		Isómero S	racemato	tiazolidina-diona-C5: racemato
69		racemato	racemato	-
70		Isómero S	racemato	espiro-C1-C2: cis-isómero S

Tabla 11

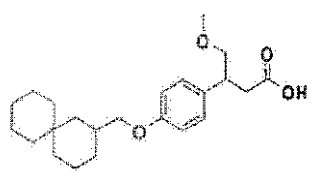
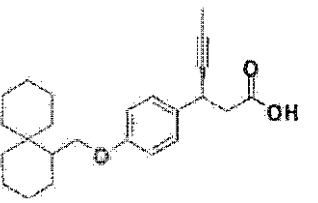
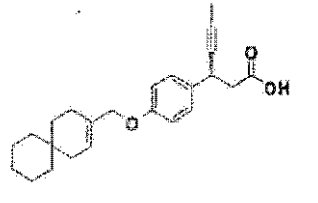
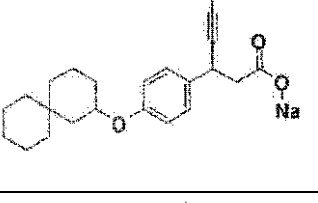
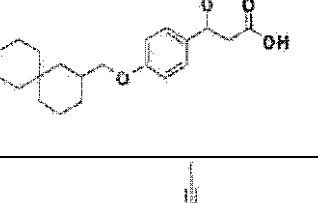
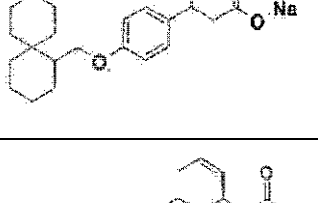
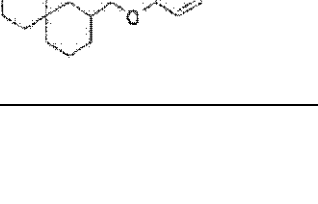
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
71		racemato	racemato	-
72		Isómero S	racemato	-
73		Isómero S	-	-
74		Isómero S	racemato	-
75		racemato	racemato	-
76		Isómero S	racemato	-
77		Isómero R	racemato	-

Tabla 12

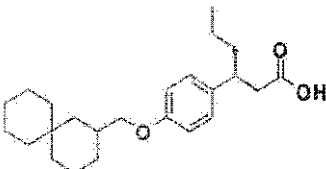
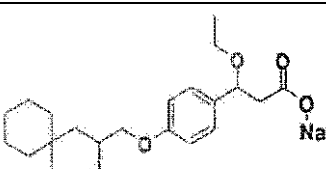
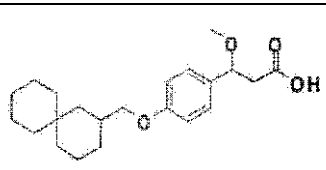
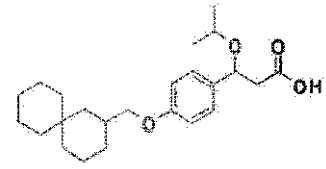
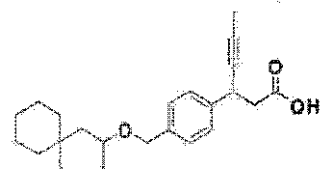
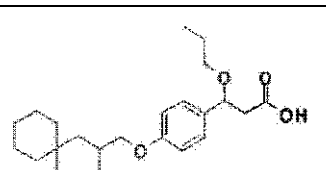
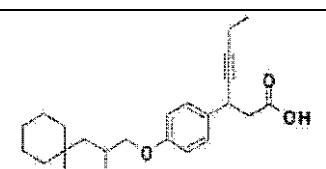
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
78		Isómero S	racemato	-
79		racemato	racemato	-
80		racemato	racemato	-
81		racemato	racemato	-
82		racemato	racemato	-
83		racemato	racemato	-
84		racemato	racemato	-

Tabla 13

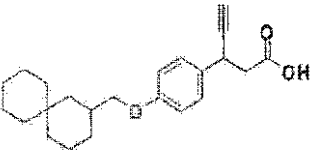
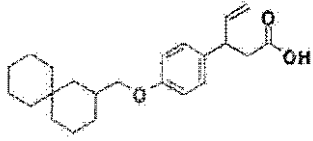
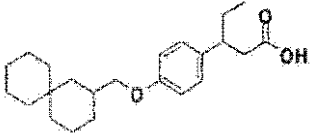
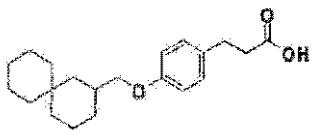
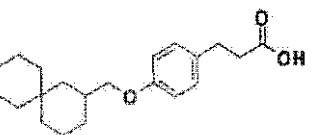
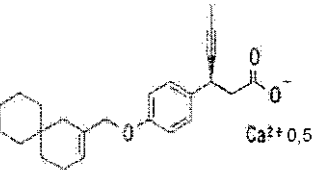
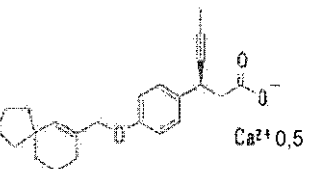
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
85		racemato	racemato	-
86		racemato	racemato	-
87		racemato	racemato	-
88		-	quiral:A	-
89		-	quiral:B	-
90		Isómero S	-	-
91		Isómero S	-	-

Tabla 14

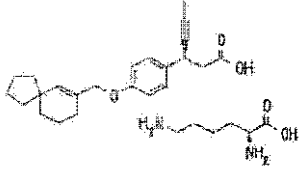
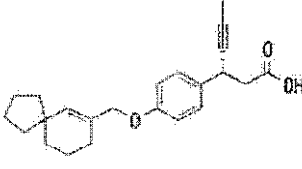
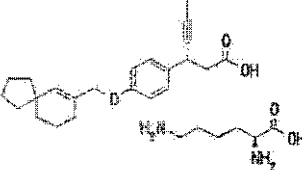
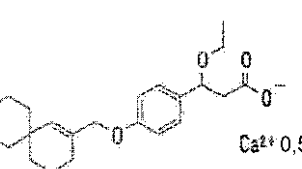
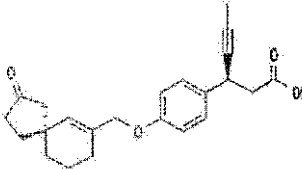
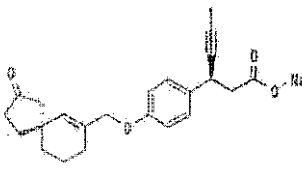
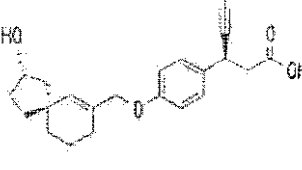
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
92		Isómero S	-	-
93		Isómero R	-	-
94		Isómero R	-	-
95		(-) -isómero	-	-
96		Isómero S	-	espiro-C5: Isómero S
97		Isómero S	-	espiro-C5: Isómero S
98		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero S espiro-C5: Isómero S

Tabla 15

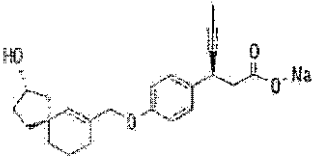
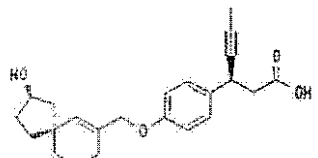
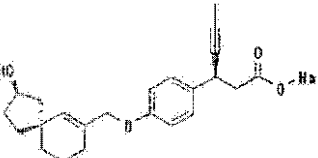
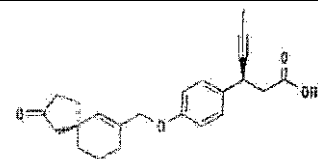
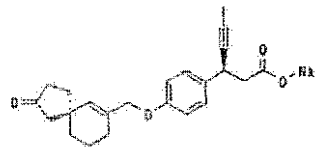
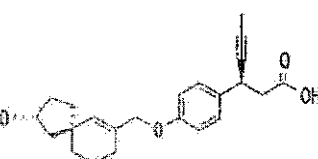
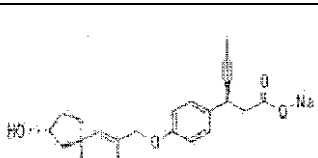
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
99		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero S espiro-C5: Isómero S
100		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero R espiro-C5: Isómero S
101		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero R espiro-C5: Isómero S
102		Isómero S	-	espiro-C5: Isómero R
103		Isómero S	-	espiro-C5: Isómero R
104		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero R espiro-C5: Isómero R
105		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero R espiro-C5: Isómero R

Tabla 16

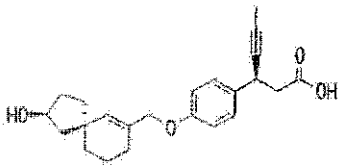
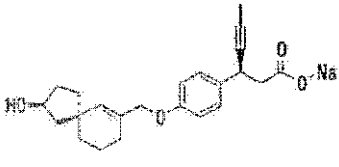
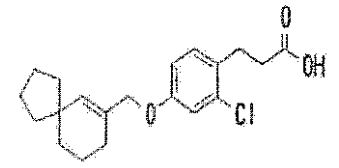
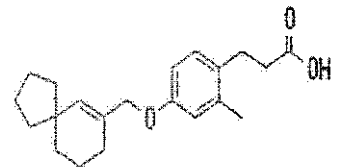
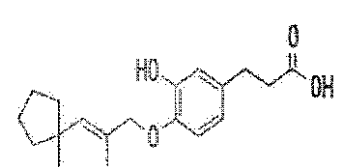
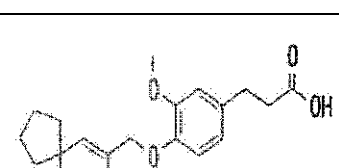
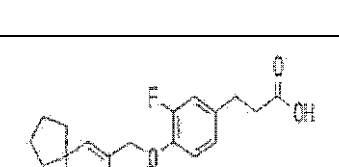
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
106		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero S espiro-C5: Isómero R
107		Isómero S	-	espiro-C2: Isómero S espiro-C5: Isómero R
108		-	-	-
109		-	-	-
110		-	-	-
111		-	-	-
112		-	-	-

Tabla 17

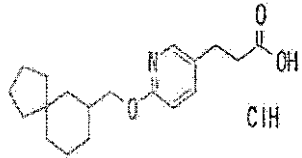
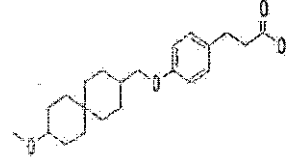
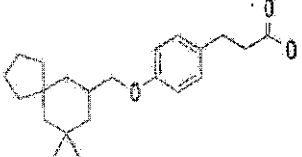
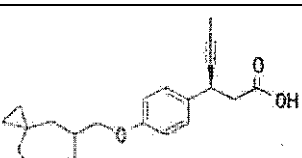
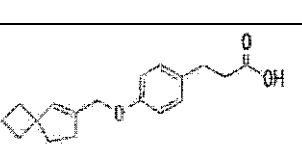
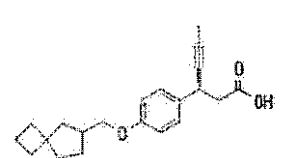
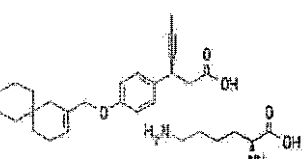
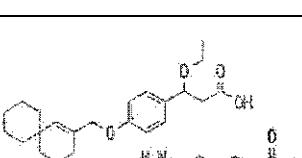
Ej. N°	Fórmula estructural	Quiralidad en el carbono bencílico	Quiralidad de carbono en la unión espiro	Otro carbono quiral
113		-	racemato	-
114		-	-	estructura espiro (quiralidad axial):racemato
115		-	racemato	-
116		Isómero S	racemato	-
117		-	-	-
118		Isómero S	racemato	-
119		Isómero S	-	-
120		(-)-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 sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico

Tabla 19

5

Ej. N°	Nombre del compuesto
15	Ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
16	Sal sódica del ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
17	Ácido (S)-3-[4-(espiro[4.4]non-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
18	Sal sódica 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 sódica 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]-propiónico
22	Ácido (S)-3-[4-(espiro[4.5]dec-8-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
23	Sal sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica 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 sódica del ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: A)
34	Ácido (3S)-3-t 4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (quiral: B)
35	Sal sódica 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 sódica 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 sódica 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]-propiónico
41	Ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
42	Ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

Tabla 21

5

Ej. N°	Nombre del compuesto
43	Sal sódica del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
44	Ácido (+)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
45	Sal sódica del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
46	Ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
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]-propiónico
49	Ácido 3-[4-(espiro[5.6]dodec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
50	Ácido 3-[4-(7,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
51	Ácido 3-[4-(7,11-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
52	Ácido 3-[4-(espiro[4.5]dec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
53	Ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
54	Ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
55	Ácido 3-[4-(11,11-dimetil-espiro[5.5]undec-7-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
56	Ácido 3-[4-(7,7-dimetil-espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

Tabla 22

Ej. N°	Nombre del compuesto
57	Ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
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)-propiónico
61	Ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloxi)-fenil]-propiónico
62	Ácido 3-[4-(2-espiro[5.5]undec-2-il-etoxi)-fenil]-propiónico
63	Ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico
64	Ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-iloxi)-fenil]-hex-4-inoico
65	Ácido N-metil-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-succinámico
66	Ácido 3-oxazol-2-il-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
67	5-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona
68	5-((1S)-1-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-but-2-inil)-tiazolidina-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

5

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 sódica 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]-propiónico
76	Sal sódica 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-inoico
78	Ácido (3S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-hexanoico
79	Sal sódica del ácido 3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
80	Ácido 3-metoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
81	Ácido 3-isopropoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
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]-propiónico
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]-propiónico (quiral: A)
89	Ácido 3-[4-(espiro[5.5]undec-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (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 de 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 de 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]-propiónico
96	Ácido (3S)-3-[4-((5S)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
97	Sal sódica 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

5

Ej. N°	Nombre del compuesto
99	Sal sódica 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	Sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((2R,5S)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
102	Ácido (3S)-3-[4-((5R)-2-oxo-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
103	Sal sódica 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	Sal sódica del ácido (3S)-3-[4-((2R,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
106	Ácido (3S)-3-[4-((2S,5R)-2-hidroxi-espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
107	Sal sódica 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]-propiónico
109	Ácido 3-[2-metil-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
110	Ácido 3-[3-hidroxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
111	Ácido 3-[3-metoxi-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
112	Ácido 3-[3-fluoro-4-(espiro[4.5]dec-6-en-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

Tabla 26

Ej. N°	Nombre del compuesto
113	Clorhidrato del ácido 3-[6-(espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-piridin-3-il]-propiónico
114	Ácido 3-[4-(9-metoxi-espiro[5.5]undec-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
115	Ácido 3-[4-(9,9-dimetil-espiro[4.5]dec-7-ilmetoxi)-fenil]-propiónico
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]-propiónico
118	Ácido (3S)-3-[4-(espiro[3.4]oct-6-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
119	Sal de L-lisina del ácido (S)-3-[4-(espiro[5.5]undec-2-en-2-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico
120	Sal de L-lisina del ácido (-)-3-etoxi-3-[4-(espiro[5.5]undec-1-en-2-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

Tabla 27

5

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
1	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, s a), 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, a s).
8	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
10	RMN ¹ H (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. N°	Datos de RMN del compuesto
11	RMN ¹ H (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, sa).
12	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz).
18	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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 = 8,4 Hz).
20	RMN ¹ H (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, in), 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. N°	Datos de RMN del compuesto
21	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
23	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, ma), 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,75 (1H, i, 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	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,28 (1H, dd, J = 12,8, 8,7 Hz), 1,63-1,40 (9H, ma), 1,86-1,79 (5H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,70 (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, ara), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Tabla 30

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
31	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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 (IOH, 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, sa).
33	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa).
35	RMN ¹ H (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 (IOH, 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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
36	RMN ¹ H (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, sa).
37	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa).
39	RMN ¹ H (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. N°	Datos de RMN del compuesto
40	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, s a).
42	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,75 (1H, t, J = 12,6 Hz), 0,99-0,83 (2H, m), 1,49-1,24 (11H, m a), 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	RMN ¹ H (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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
49	RMN ¹ H (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. N°	Datos de RMN del compuesto
50	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) aprox., mezcla diastereomérica 2:1 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa).

Tabla 33

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
60	RMN ¹ H (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, sa).
61	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa).
67	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, &, J = 2,8 Hz), 1,96-1,95 (1H, m), 3,70-3,67 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,6 5-4,64 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz).
69	RMN ¹ H (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, sa), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 11,88 (1H, sa).

Tabla 34

5

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
70	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
72	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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 = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Tabla 35

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
80	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, dc, 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	RMN ¹ H (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, sa).
83	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
86	RMN ¹ H (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 (OH, 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, ad, 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, sa).
87	RMN ¹ H (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, sa).
88	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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 = 8,6 Hz).

Tabla 36

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
90	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, dc, 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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa).
97	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,35-1,42 (2 ³ / ₄ , re), 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, sa), 5,57 (1H, S), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (3H, d, J = 8,8 Hz), 12,28 (1H, sa).

ES 2 386 596 T3

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
99	RMN ¹ H (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, sa), 5,56 (1H, S), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Tabla 37

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
100	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa), 5,67 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
102	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa), 5,56 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz).
106	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa), 5,67 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz).

ES 2 386 596 T3

(continuación)

Ej. N°	Datos de RMN del compuesto
108	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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. N°	Datos de RMN del compuesto
110	RMN ¹ H (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 = 12,5 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,79 (2H, t, J = 4,1 Hz).
111	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, sa), 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 = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, s).
116	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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, ddc, J = 8,0, 7,2, 2,4 Hz), 6,83-6,86 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 12,26 (1H, sa).
119	RMN ¹ H (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, sa), 1,95 (2H, sa), 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	RMN ¹ H (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).

Ejemplos de preparación de la presente invención son los siguientes, pero la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de Preparación 1 (preparación de cápsulas)

	1) Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
5	2) Celulosa microcristalina	10 mg
	3) Lactosa	19 mg
	4) Estearato de magnesio	1 mg

Los ingredientes 1) a 4) se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de Preparación 2 (preparación de comprimidos)

10	1) Compuesto del Ejemplo 1	10 g
	2) Lactosa	50 g
	3) Almidón de maíz	15 g
	4) Carmelosa cálcica	44 g
	5) Estearato de magnesio	1 g

15 Las cantidades totales de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan para dar un polvo granular. Se mezclan 14 g de 4) y 1 g de 5) con el polvo granular y se comprime la mezcla mediante una máquina de comprimir. De esta manera, se preparan 1.000 comprimidos que contienen 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo de ensayo 1

20 Evaluación del efecto de los compuestos de ensayo sobre la movilización de Ca^{2+} utilizando una célula estable que expresa GPR40.

Procedimiento de ensayo

(1) Célula

Se utilizó una célula estable HEK293 que expresa GPR40 humano.

25 (2) Preparación del medio celular y del cultivo celular

Se preparó una suspensión de células de manera que las células anteriormente mencionadas estuvieran presentes en una cantidad de 6×10^5 células/ml en un medio de cultivo celular (D-MEM (Nikken Bio Medical Laboratory) complementado con suero fetal bovino al 10% (v/v) (Biowest) y solución de penicilina-estreptomina al 1% (v/v) (Invitrogen)). Se sembró la suspensión de células en una placa de 384 pocillos (placa recubierta con poli-D-lisina; Falcon) en un volumen de 25 μ l/pocillo, y se incubó la placa a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante toda la noche. Se añadió a la célula cada compuesto de ensayo a cada concentración como se indica más adelante, y a continuación se midió el cambio en el nivel de calcio intracelular mediante FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices). Antes del ensayo FLIPR, se prepararon las siguientes soluciones de preparación.

(3) Preparación de las soluciones de preparación para el ensayo FLIPR

35 En primer lugar, se preparó un tampón de ensayo para su uso en la preparación de una solución de colorante fluorescente y una solución tampón diluyente. El tampón de ensayo se preparó añadiendo solución de HEPES 1M (Invitrogen), a Solución Salina Equilibrada de Hanks (Invitrogen), seguido del ajuste del pH a 7,4 con NaOH 1M (Nacalai Tesque). A continuación, se prepararon la solución de colorante fluorescente y la solución tampón diluyente. La solución de colorante fluorescente se preparó de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al kit de ensayo de calcio Fluo-4NW (Invitrogen), seguido de la adición de albúmina de suero bovino (Sigma) a una concentración final de 0,1% (p/v). La solución tampón diluyente se preparó añadiendo albúmina de suero bovino (Sigma) al tampón de ensayo para dar una concentración final de 0,1% (p/v).

(4) Tratamiento previo para el ensayo FLIPR

45 Después de separar el sobrenadante del medio de la placa de cultivo de células incubada durante toda la noche, se añadió a la placa la solución de colorante fluorescente en un volumen de 25 μ l/pocillo. Se incubó la placa a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante 90 minutos para promover la absorción de colorante fluorescente en la célula.

Mientras, los compuestos de ensayo (es decir, los compuestos preparados en los Ejemplos) disueltos en dimetil sulfóxido (DMSO; Nacalai Tesque) se diluyeron con la solución tampón diluyente, para preparar cada solución de compuesto a cada concentración. Además, se preparó una solución de ácido palmítico como solución de control positivo (en adelante abreviada como PosiC). Se añadió un alícuota de 40 µl de cada solución de muestra preparada como se ha indicado anteriormente a cada pocillo de una placa de polipropileno de 384 pocillos para preparar una placa de compuesto. Finalmente, después de una absorción suficiente del colorante fluorescente en la célula, la placa de células y la placa de compuesto se sometieron a FLIPR^{TETRA}.

(5) Ensayo FLIPR

Después del tratamiento previo anteriormente indicado, se midió 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.

Se determinó la actividad agonista de GPR40 de cada compuesto de ensayo a cada concentración como un nivel de actividad relativa (% de PosiC) con el nivel de calcio intracelular inducido por el ácido palmítico 80 µM (un agonista de GPR40) establecido al 100%. A continuación, se calculó cada concentración de compuesto correspondiente una PosiC del 50% en base al valor del % de PosiC, para la comparación entre las actividades agonistas de los compuestos de ensayo.

(6) Resultado

Los resultados se muestran en las tablas 39 a 42. En las tablas, "++++" indica 0,01 µM o más pero menos de 0,1 µM, "+++" indica 0,1 µM o más pero menos de 1 µM, "++" indica 1 µM o más, pero menos de 10 µM, y "+" indica 10 µM o más para un valor de PosiC del 50%.

20 En las tablas, "N.T.", indica "no sometido a ensayo".

Tabla 39

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 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	++++

ES 2 386 596 T3

20	N.T.
21	+
22	+++
23	N.T.
24	+++
25	+++
26	N.T.
27	+++
28	++++
29	+++
30	+++

Tabla 40

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 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	++

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 50%
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
60	++

Tabla 41

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 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	+++

ES 2 386 596 T3

82	++
83	+++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
89	++
90	N.T.

Tabla 42

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 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	++

Nº de Ej.	Valor de PosiC del 50%
114	+
115	++
116	++
117	++
118	+++
119	+++
120	+++

Ejemplo de ensayo 2

Evaluación de los compuestos de ensayo sobre la secreción de insulina utilizando islotes de Langerhans aislados de rata

Procedimiento de ensayo

5 (1) Se aíslan islotes de Langerhans de rata a partir de ratas macho Wistar (Charles River Laboratories).

(2) Preparación de cada solución para su uso en el aislamiento de islotes de Langerhans

Se prepara cada solución para su uso en el aislamiento de islotes de Langerhans. Se prepara una solución de colagenasa disolviendo colagenasa a una concentración de 1 mg/ml en Solución Salina Equilibrada de Hanks (Invitrogen), que contiene sulfato de kanamicina al 1% (v/v) (Invitrogen) (denominado en lo sucesivo en el presente documento HBSS/solución de kanamicina al 1% (v/v)). Se prepara la solución Ficoll-Conray A disolviendo Ficoll (Nacalai Tesque) en agua Milli Q, seguido de la adición a la misma de Conray400 (Conray es la marca comercial registrada por Daiichi Pharmaceutical Co.). Se prepara solución Ficoll-Conray D mezclando volúmenes iguales de la solución A anteriormente indicada y agua destilada Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Factory). Se prepara la solución Ficoll-Conray C mezclando volúmenes iguales de las soluciones Ficoll-Conray A y D, y se prepara la solución Ficoll-Conray B mezclando volúmenes iguales de las soluciones Ficoll-Conray A y C. Se prepara un medio de cultivo para islotes de Langerhans completando D-MEM (glucosa de bajo peso molecular) (Nikken Bio Medical Laboratory) con suero fetal bovino al 10% (v/v) (Biowest) y sulfato de kanamicina al 1% (v/v) (Invitrogen) (en lo sucesivo denominado en el presente documento D-MEM (LG)/SFB al 10%/kanamicina al 1%).

(3) procedimiento para aislar islotes de Langerhans de ratas Wistar

20 Las ratas se anestesian con pentobarbital y se someten a laparotomía para exponer los órganos abdominales. Después de pinzar el conducto biliar común en el lado duodenal y a continuación canalizarlo desde el lado del hígado, se inyecta lentamente una solución de colagenasa (1 mg/ml) para rellenar el páncreas. El páncreas se aísla y a continuación se incuba a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante aproximadamente 20 minutos. El páncreas digerido se suspende en solución de HBSS/kanamicina al 1% (v/v) y la suspensión se transfiere a un tubo de vidrio.

25 Después de centrifugar la suspensión y a continuación separar el sobrenadante, el precipitado resultante se suspende en 3,8 ml de solución Ficoll-Conray A. En ésta, se superponen sucesivamente 1,8 ml de solución Ficoll-Conray B, 1,8 ml de solución Ficoll-Conray C y 2,0 ml de solución Ficoll-Conray D. Después de la centrifugación, los islotes de Langerhans presentes en el límite entre las soluciones C y D se recogen en 6 ml de D-MEM (LG)/SFB al 10%/kanamicina al 1%, seguido de centrifugación adicional. Después de separar el sobrenadante, el precipitado se resuspende en 6 ml de D-MEM (LG)/SFB al 10%/kanamicina al 1%. Después de eliminar los contaminantes, los islotes de Langerhans se mantienen a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% hasta su utilización para la evaluación de los compuestos.

(4) Procedimiento para evaluar los compuestos de ensayo sobre la secreción de insulina

35 Se añade D-MEM (LG)/SFB al 10%/kanamicina al 1% a una placa de 6 pocillos (Falcon) en un volumen de 1,5 ml/pocillo. Después de seleccionar los islotes de Langerhans que tienen casi el mismo tamaño con un microscopio estereoscópico, se colocan 5 islotes en cada pocillo. Los islotes de Langerhans se transfieren a otra placa de 6 pocillos (Falcon) llenada con bicarbonato Krebs-Ringer que contiene glucosa 3,3 mM/albúmina de suero bovino sin ácidos grasos libres al 0,2% (p/v) (Sigma) (denominado en lo sucesivo en el presente documento solución KRB/BSA al 0,2%), y se incuba a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Después de 60 minutos, la solución KRB/BSA al 0,2% anteriormente indicada se sustituye con solución KRB que contiene glucosa 3,3 mM ó 11,2 mM/BSA al 0,2% que contiene los compuestos de ensayo respectivos, seguido de incubación a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante 60 minutos. Los compuestos de ensayo respectivos se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO; Nacalai Tesque) y la concentración final de DMSO es del 1% (v/v) tras la adición a la célula del compuesto de ensayo. 60 minutos después de la adición de los compuestos de ensayo respectivos, se recogen los sobrenadantes. El nivel de insulina en

el sobrenadante se determina utilizando un kit de insulina de rata ultrasensible (Morinaga Institute of Biological Science). El resultado de la evaluación se muestra como un nivel de actividad relativa (% de control), que se representa como el nivel de secreción de insulina del grupo tratado con el compuesto de ensayo con respecto al del grupo de control.

5 Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de tolerancia a la glucosa en ratas Wistar

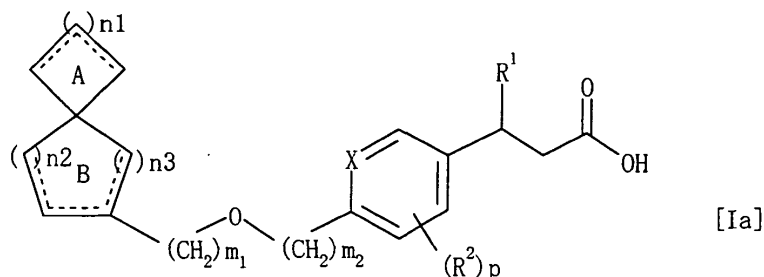
Se mantienen en ayunas ratas macho Wistar (Charles River Laboratories) durante aproximadamente 16 horas desde el día antes del día del experimento. 30 minutos después de la administración oral de los compuestos de ensayo respectivos a una dosis de 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, se administra a las ratas por vía oral una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg de peso corporal. Se recogen muestras de sangre (aproximadamente 200 µl) 0, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, a través de la vena de la cola de cada rata, para determinar los niveles de glucosa en plasma y los niveles de insulina en plasma. Los niveles de glucosa en plasma se determinan mediante el procedimiento de la hexoquinasa utilizando un analizador automático de bioquímica. Los niveles de insulina en plasma se determinan mediante ELISA utilizando un kit de insulina de rata ultrasensible (Morinaga Institute of Biological Science). Los compuestos de ensayo respectivos se suspenden en metilcelulosa al 0,5% (p/v) para su uso en la administración por vía oral. Se administra al grupo de control solución de metilcelulosa al 0,5% (p/v). Para la evaluación, se realiza un ensayo de comparación múltiple o pareada con el grupo de control para determinar la eficacia.

Aplicabilidad industrial

20 El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo de la presente invención es útil como medicamento agonista de GPR40 para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto espiro de la siguiente fórmula general [Ia]:



donde R¹ es

- 5 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
 (3) un grupo alquenilo C₂-C₆,
 (4) un grupo alquinilo C₂-C₆,
 (5) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- 10 (6) un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆),
 (8) -CONR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
 (9) un grupo fenilo o
- 15 (10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

R² es

- (1) un átomo de halógeno,
 20 (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
 (3) un grupo hidroxilo o
 (4) un grupo alcoxi C₁-C₆;

p es 0, 1, 2 ó 3;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25 m₁ es 0, 1 ó 2;

m₂ es 0 ó 1;

un anillo espiro AB puede estar sustituido con 1 a 5 miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (1) un grupo hidroxilo,
 30 (2) un grupo alquilo alquilo C₁-C₆,
 (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ y
 (4) un grupo oxo;

n₁ es 0, 1, 2, 3 ó 4;

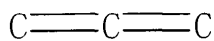
n_2 es 1, 2, 3 ó 4;

n_3 es 0, 1 ó 2 con la condición de que $n_2 + n_3$ sea 2, 3 ó 4;

y un enlace representado por el símbolo:

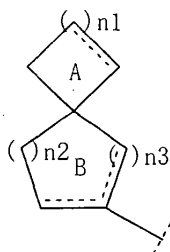


- 5 significa un enlace sencillo o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

2. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el anillo espiro AB se representa por la fórmula:



10

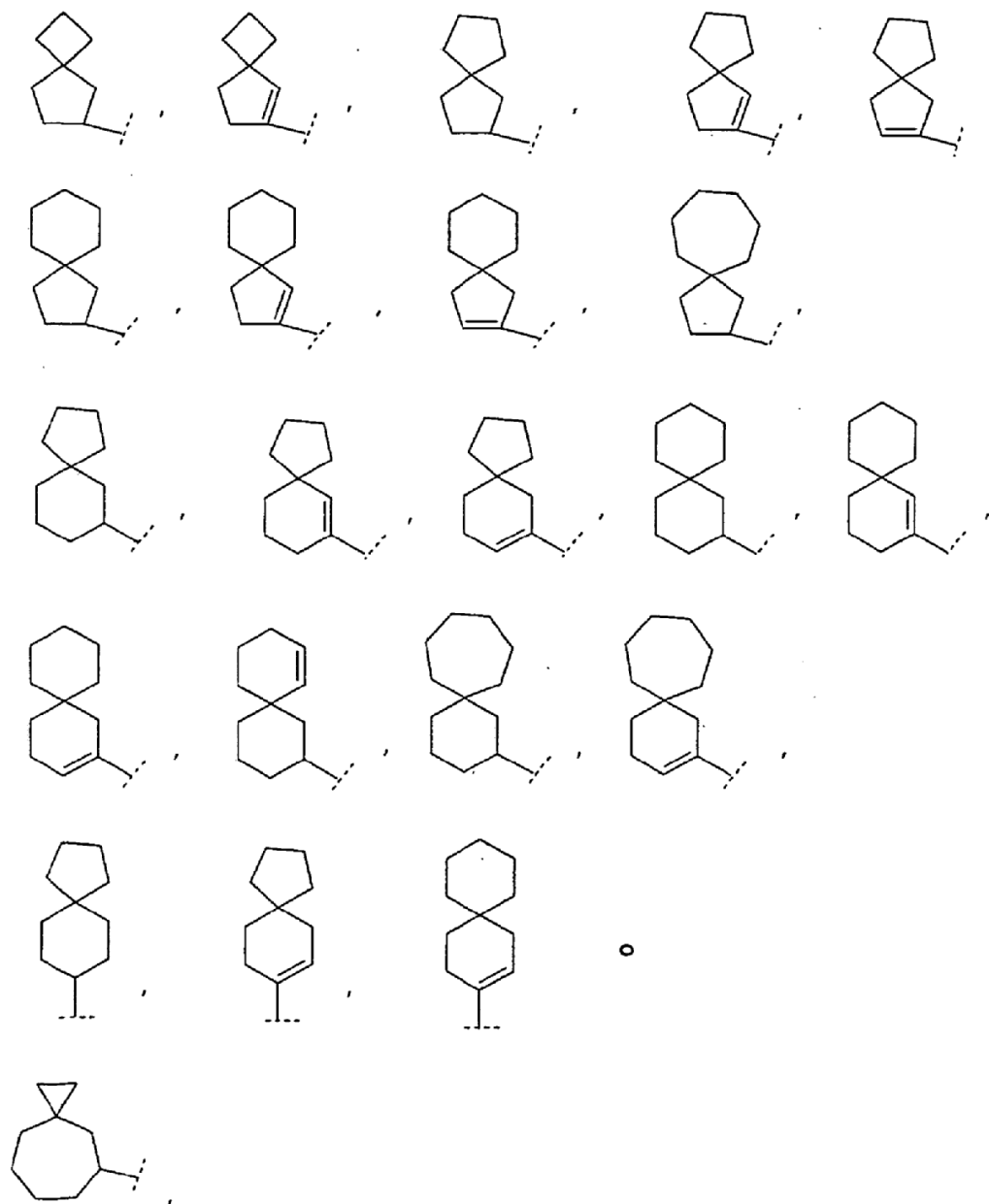
en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

3. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el número de dobles enlaces en anillo A del anillo espiro AB es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

- 15 4. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el número de dobles enlaces en anillo B del anillo espiro AB es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

5. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que n_3 es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

- 20 6. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que el anillo espiro AB se representa por la siguiente fórmula:



y en el que el anillo espiro AB puede estar sustituido con 1 a 5 miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo alcoxi C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

- 5 7. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que el anillo espiro AB puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.
8. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁-C₆,
 - (3) un grupo alqueno C₂-C₆,
 - (4) un grupo alquino C₂-C₆,
 - (5) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- 10

(6) un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo (C₁-C₆),

(7) -CONR¹¹R¹² en que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o

5 (8) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

9. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alqueno C₂-C₆,

10 (3) un grupo alquino C₂-C₆,

(4) un grupo alcoxi C₁-C₆ o

(5) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

15 10. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en el que p es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

11. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que R² es

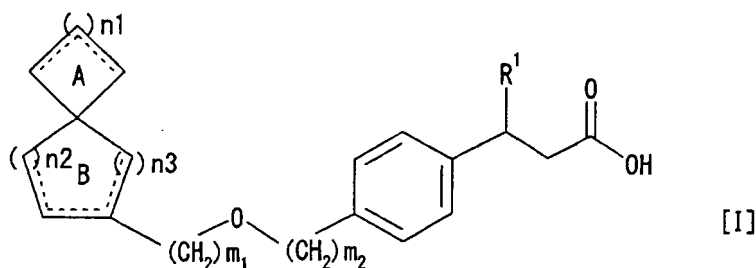
(1) un grupo alquilo C₁-C₆,

(2) un grupo hidroxilo o

20 (3) un grupo alcoxi C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

12. El compuesto espiro de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en el que m₁ es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

13. Un compuesto espiro de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula general [I]:



25 en la que R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁-C₄,

(3) un grupo alqueno C₂-C₄,

(4) un grupo alquino C₂-C₄,

30 (5) un grupo alcoxi C₁-C₄,

(6) un grupo hidroxialquilo C₁-C₄,

(7) un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo (C₁-C₄),

(8) -CONR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄,

(9) un grupo fenilo o

(10) un grupo heteroarilo de cinco miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄;

5 m1 es 0, 1 ó 2;

m2 es 0 ó 1;

un anillo espiro AB puede estar sustituido con 1 a 5 miembros iguales o diferentes seleccionados entre

(1) un grupo hidroxilo y

(2) un grupo alquilo C₁-C₄;

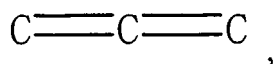
10 n1 es 2, 3 ó 4;

n2 es 1, 2 ó 3;

n3 es 0, 1 ó 2 con la condición de que n2 + n3 sea 2 ó 3; y un enlace representado por el símbolo:

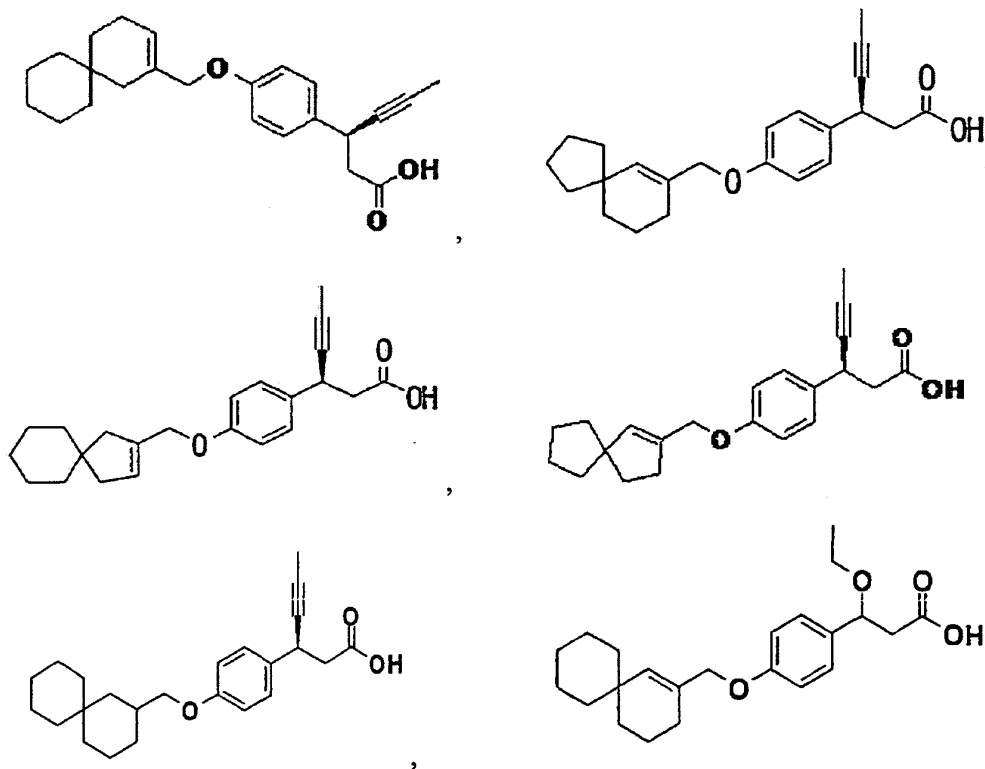


15 significa un enlace sencillo o un enlace doble con la condición de que tres átomos de carbono contiguos no constituyan un enlace de aleno representado por la fórmula:

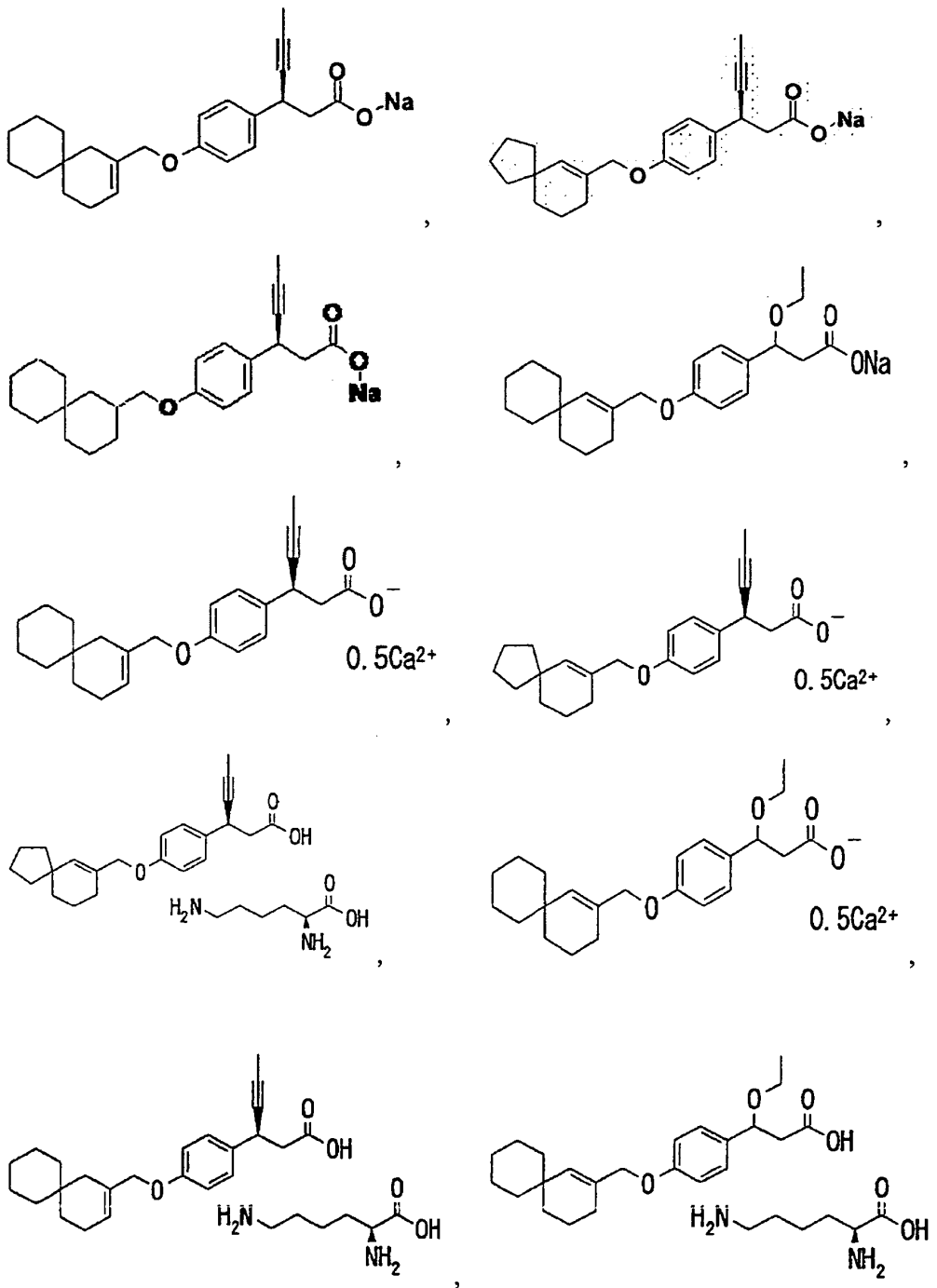


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

14. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por una de las siguientes fórmulas:

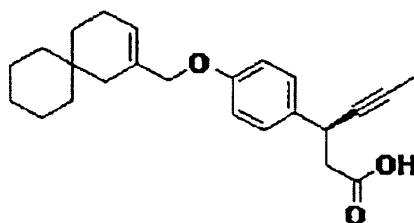


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo; o que se representa por una de las siguientes fórmulas:



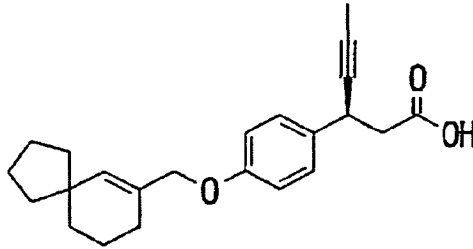
o solvato del mismo.

15. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



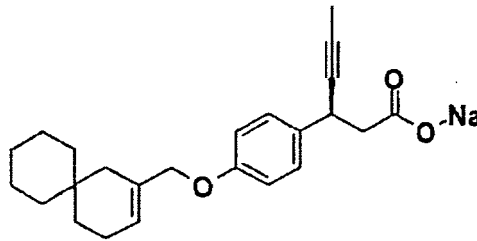
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

16. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



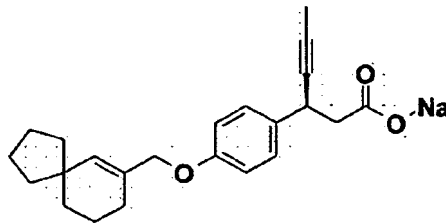
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo.

5 17. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



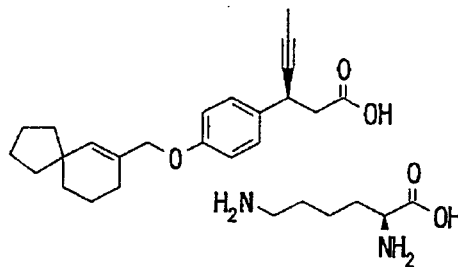
o un solvato solvato del mismo.

18. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



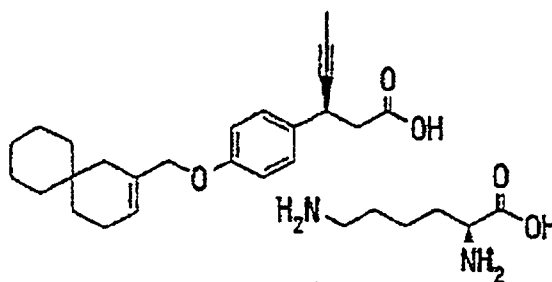
10 o un solvato del mismo.

19. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



o un solvato dle mismo.

20. El compuesto espiro de acuerdo con la Reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula:



o solvato del mismo.

21. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto espiro como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
22. Un medicamento agonista de GPR40, que comprende un compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como ingrediente eficaz.
23. Un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante, que comprende un compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como ingrediente eficaz.
24. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada, que comprende un compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como ingrediente eficaz.
25. El uso de un compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente promotor de la secreción de insulina o un agente hipoglucemiante.
26. El uso de un compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.
27. El compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en la promoción de la secreción de insulina o la disminución del nivel de glucosa en sangre.
28. El compuesto spiro como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y la glucemia en ayunas alterada.
29. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad según la reivindicación 24, en la que la enfermedad es la diabetes mellitus.
30. El uso de un compuesto spiro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, según la reivindicación 26, en el que la enfermedad es la diabetes mellitus.
31. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad según la reivindicación 28, en el que la enfermedad es la diabetes mellitus.
32. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad según la reivindicación 24, en la que la enfermedad es la diabetes mellitus tipo 2.
33. El uso de un compuesto spiro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, según la reivindicación 26, en el que la enfermedad es la diabetes mellitus tipo 2.
34. El compuesto spiro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad según la reivindicación 28, en el que la enfermedad es la diabetes mellitus tipo 2.