

COMPUESTO DE GRISEOFULVINA

Campo Técnico

[0001] La presente invención se relaciona con un compuesto que tiene una estructura química específica que tiene una actividad antiinflamatoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes

[0002] La griseofulvina es una sustancia antibiótica aislada por primera vez por AE Oxford y otros, de *uno de Penicillium* que pertenece a *Aspergillus oryzae*, es decir, *penicillium griseofulvum* (Referencia No Patente 1) en 1939. La griseofulvina es principalmente administrada oralmente. Sin embargo, esta es una sustancia medicinal menos soluble y fácilmente absorbible y, por lo tanto, es complicada en su cinética de absorción oral. La griseofulvina es utilizada como un fármaco antifúngico contra dermatofitos, tal como *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton* (Referencias No Patente 2 y 3).

[0003] La griseofulvina se une a tubulina dentro de una célula para terminar de esta forma el ciclo celular en el periodo G2/M e inducir anomalía en la división mitótica, con el resultado que el crecimiento de varias células, por ejemplo, hongos, plantas y mamíferos, se suprime. En comparación con las células mamíferas, las células fúngicas se suprimen en crecimiento a una concentración extremadamente baja de griseofulvina. Esto se considera que es debido a que la afinidad de unión de la griseofulvina para la tubulina de hongos es mayor a la tubulina de mamíferos. La griseofulvina también se une a proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) para suprimir la inestabilidad dinámica de los microtúbulos, estabilizando de esta forma el movimiento del microtúbulo (Referencia No Patente 4).

[0004] La griseofulvina tiene una acción de supresión de crecimiento en células cancerígenas humanas y una actividad la cual induce la apoptosis de las mismas.

La griseofulvina, si se aplica a un tumor trasplantado en un ratón atímico en combinación con nocodazol, exhibe actividad antitumoral. A partir de esto, se espera que la griseofulvina tenga efectividad como agente anticancerígeno.

[0005] Mientras tanto, se ha conocido que la griseofulvina tiene una actividad antiinflamatoria diferente a la acción antifúngica. Por ejemplo, se ha encontrado que la griseofulvina exhibe actividad antiinflamatoria en modelos de inflamación de ratas con edema formalina y granuloma de bola de algodón (Referencia No Patente 6). En la práctica clínica, se reporta que la griseofulvina tiene un efecto medicinal en enfermedades de la piel inflamatorias no fúngicas, tal como liquen plano (Referencia No Patente 7), queilitis de células plasmáticas (Referencia No Patente 8) y dermatosis purpúrica pigmentada (Referencia No Patente 9).

[0006] También se ha reportado que la griseofulvina tiene un efecto medicinal en, por ejemplo, vasculitis vivida (Referencia No Patente 9), poliartritis tal como síndrome de hombro-mano y periartitis escapulo-humeral (Referencias No Patente 6, 10).

[0007] Se encontró que la griseofulvina tiene una acción sobre los microtúbulos de leucocitos y una acción antagonista, *in vitro*, sobre mediadores químicos de inflamación tal como histamina, serotonina y prostaglandina (Referencia No Patente 6). Sin embargo, el mecanismo específico de acción de griseofulvina en antiinflamación aún no ha sido elucidado.

[0008] Del mismo modo, la griseofulvina tiene varias actividades fisiológicas y, hasta ahora, varios derivados de griseofulvina se han sintetizado mediante el reemplazo de sustituyentes (Referencia No Patente 11).

Lista de Citaciones

Referencias No Patente

[0009] Referencia No Patente 1: Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Estudios en bioquímica de microorganismos: Griseofulvina, C (17)H (17)O (6)Cl, un producto

metabólico de *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biochem J.* 1939 Feb; 33 (2): 240-8.

Referencia No Patente 2: Gentles JC. Tiña experimental en conejillos de indias: tratamiento oral con griseofulvina. *Naturaleza* 1958 Ago 16; 182 (4633): 476-

5 7

Referencia No Patente 3: Williams DI, Marten RH, Sarkany I. Tratamiento oral de tiña con griseofulvina. *Lancet.* 1958 Dic 6; 2 (7058): 1212-3

Referencia No Patente 4: Wehland J, Herzog W, Weber K. Interacción de griseofulvina con microtúbulos, proteína de microtúbulo y tubulina. *J Mol Biol.* 1977
10 Abr 15; 111 (3): 329-42

Referencia No Patente 5: Ho YS, Duh JS, Jeng JH, Wang YJ, Liang YC, Lin CH, Tseng CJ, Yu CF, Chen RJ, Lin JK. Griseofulvina potencia los efectos de antitumorigenesis efectos de nocodazol mediante la inducción de apoptosis y detención del ciclo celular G2/M en células cancerígenas colorrectales humanas. *Int*
15 *J Cancer.* 2001 Feb 1; 91 (3): 393-401

Referencia No Patente 6: Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M. Propiedades antiinflamatorias de griseofulvina. *Acciones de Agentes.* 1977 Mar; 7 (1): 157-62

Referencia No Patente 7: Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM. Evaluación histopatológica de terapia de griseofulvina en liquen
20 plano. Un estudio controlado doble. *Dermatológica.* 1980; 161 (1): 22-7

Referencia No Patente 8: Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Tratamiento de queilitis de células plasmáticas con griseofulvina. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May; 30 (5 Pt 1): 789-90

Referencia No Patente 9: Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue
25 M. Tratamiento exitoso de dermatosis purpúrica pigmentada con griseofulvina. *Br J Dermatol.* 1995, Ene; 132 (1): 159-60

Referencia No Patente 10: Cohen A, Goldman J, Daniels R, Kanenson W. Tratamiento de síndrome de hombre-mano con griseofulvina. J Am Med Assoc. 1960 Jun 4; 173: 542-3

Referencia No Patente 11: Petersen AB, Ronnest MH, Larsen, TO, Clausen
5 MH. La Química de Griseofulvina. Chem. Rev. 2014 Dic; 114: 12088-12107

Resumen de la Invención

Problema Técnico

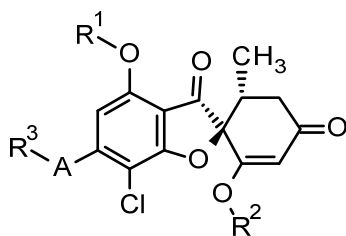
[0010] La presente invención suministra un compuesto que tiene una estructura
10 química específica que tiene una actividad antiinflamatoria la cual es útil como un ingrediente activo para prevenir y tratar una enfermedad inflamatoria, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o similar, un método de producción novedoso para el mismo y un intermedio. Dado que el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene diferentes
15 propiedades, en varios aspectos, de los fármacos antiinflamatorios conocidos, el compuesto o una sal del mismo se considera que es útil como una medicina novedosa.

Solución al Problema

20 [0011] Los presentes inventores realizaron estudios intensivos para desarrollar un compuesto el cual es útil como ingrediente activo para prevenir y tratar una enfermedad inflamatoria, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o similar. Como resultado, ellos encontraron el compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o similar. Más específicamente,
25 la presente invención es como se describe a continuación:

[1] Un compuesto de fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[0012] [Fórmula 1]



(1)

[0013] en donde los símbolos en la fórmula se definen así:

R¹: un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo hidroxilC1-C6,

R²: un grupo alquilo C1-C6,

5 A: un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones y que tiene 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un átomo de oxígeno, y

10 R³: si A es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones y que tiene 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, entonces R³ es un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo hidroxilC1-C6 o un grupo alquilo alcoxiC1-C6 de C1-C6; y si A es un átomo de oxígeno, entonces R³ es un grupo alquilo hidroxilC1-C6 o un grupo alquilo alcoxiC1-C6 de C1-C6.

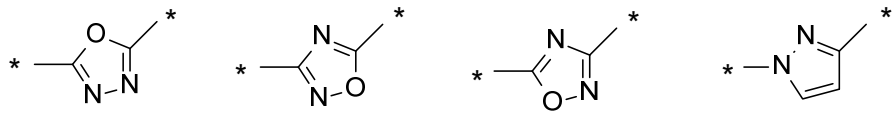
15 [2] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], en donde R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo hidroxietilo.

 [3] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2], en donde R² es un grupo metilo.

20 [4] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en donde A es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones y que tiene 1-4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y R³ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo alquilo hidroxilC1-C3 o un grupo alquilo metoxilC1-C3.

[5] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], en donde A es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones seleccionadas del siguiente grupo:

[0014] [Fórmula 2]

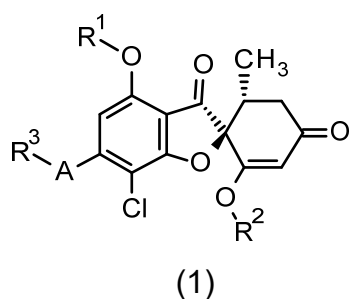


[0015] en donde * representa una unión.

[6] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en donde A es un átomo de oxígeno.

[7] Un compuesto de fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[0016] [Fórmula 3]



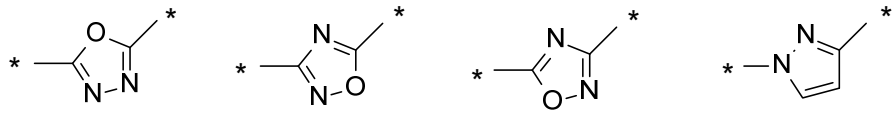
[0017] en donde los símbolos en la fórmula se definen así:

R¹: un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo hidroxietilo,

R²: un grupo metilo,

A: un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones seleccionadas del siguiente grupo:

[0018] [Fórmula 4]



[0019] en donde * representa una unión,

R³: un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo alquilo hidroxíC1-C3.

[8] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable de mismo seleccionado del siguiente grupo:

[0020] (2S,5'R)-7-cloro-6-(2-hidroxietoxi)-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

5 (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-6-(2-metoxietoxi)-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(1-metilpirazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

10 (2S,5'R)-7-cloro-6-(1-etilpirazol-3-il)-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

15 (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

20 (2S,5'R)-7-cloro-6-[5-[(1S)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-6-[5-[(1R)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-4-etoxi-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

25 (2S,5'R)-7-cloro-4-etoxi-6-[5-[(1S)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-6-[3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona,

(2S,5'R)-7-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona, and

5 (2S,5'R)-7-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona.

[9] Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [8], como ingrediente activo.

10 [10] Una composición farmacéutica de acuerdo con [9], para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria.

[11] Una composición farmacéutica de acuerdo con [10], en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, asma bronquial, bronquitis asmática, neumonía intersticial difusa, enfermedad pulmonar obstructiva
15 crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis aguda, hepatitis crónica, hepatitis fulminante, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, neuritis periférica, espondilitis anquilosante, eccema (agudo, subagudo, crónico),
20 dermatitis de contacto, dermatitis por luz solar (luz ultravioleta), dermatitis por radiación, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, eritema, rosácea, urticaria, alopecia areata, pénfigo, eritrodermia, acné vulgaris, úlcera por presión, herida, quemadura, conjuntivitis, queratitis, escleritis, otitis aguda/crónica
25 media, rinitis alérgica perineal, fiebre de heno, sinusitis, laringitis, esofagitis, estomatitis refractaria, glositis, inflamación aguda/crónica de las glándulas salivales, queilitis angular, queilitis, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, diabetes tipo II, aterosclerosis, pancreatitis e insuficiencia cardíaca crónica.

[12] Una composición farmacéutica de acuerdo con [10], en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, asma bronquial, hepatitis aguda, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, espondilitis anquilosante, dermatitis por contacto, dermatitis por luz solar (UV), dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, eritema, rosácea, alopecia areata, pénfigo, eritroderma, acné vulgaris, úlcera de decúbito, herida, quemadura, sinusitis, laringitis, esofagitis, estomatitis refractaria, glositis, inflamación aguda/crónica de glándulas salivales, queilitis angular, queilitis y enfermedad de Behcet.

[13] Una composición farmacéutica de acuerdo con [10], en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, úlceras de decúbito, herida, estomatitis refractaria, glositis y enfermedad de Behcet.

[14] Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [8], para tratar una enfermedad antiinflamatoria.

[15] Un método para administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con [9] para prevenir y/o tratar una enfermedad antiinflamatoria.

[16] Un inhibidor de TNF- α que contiene un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [8], como ingrediente activo.

Efectos Ventajosos de la Invención

[0021] El compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o similar es útil como ingrediente activo para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria. Ejemplos de la enfermedad inflamatoria incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, asma bronquial, bronquitis asmática, neumonía intersticial difusa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis aguda, hepatitis crónica, hepatitis fulminante, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, neuritis periférica, espondilitis anquilosante, eccema (agudo, subagudo, crónico), dermatitis de contacto, dermatitis por luz solar (luz ultravioleta), dermatitis por radiación, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, eritema, rosácea, urticaria, alopecia areata, pénfigo, eritrodermia, acné vulgaris, úlcera por presión, herida, quemadura, conjuntivitis, queratitis, escleritis, otitis aguda/crónica media, rinitis alérgica perineal, fiebre de heno, sinusitis, laringitis, esofagitis, estomatitis refractaria, glositis, inflamación aguda/crónica de las glándulas salivales, queilitis angular, queilitis, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, diabetes tipo II, aterosclerosis, pancreatitis e insuficiencia cardíaca crónica.

Ejemplos preferidos de las mismas incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, asma bronquial, hepatitis aguda, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, espondilitis anquilosante, dermatitis por contacto, dermatitis por luz solar (UV), dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, eritema, rosácea, alopecia areata, pénfigo, eritroderma, acné vulgaris, úlcera de decúbito, herida, quemadura, sinusitis, laringitis, esofagitis, estomatitis refractaria, glositis, inflamación aguda/crónica de glándulas salivales, queilitis angular, queilitis y enfermedad de Behcet.

Ejemplos más preferidos de las mismas incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, psoriasis vulgaris, psoriasis artropática, psoriasis eritroderma, psoriasis pustulosa, liquen plano, úlceras de decúbito, herida, estomatitis refractaria, glositis y enfermedad de Behcet. [0022] La presente invención suministra un método novedoso y eficiente para producir el compuesto de la presente invención o similar, y un intermedio. En consecuencia, la presente invención es ventajosa en la producción de un fármaco medicinal.

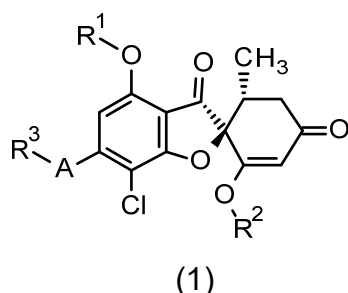
Descripción de las modalidades

[0023] Ahora, la presente invención será descrita más específicamente a continuación.

(Explicación de sustituyentes y términos)

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[0024] [Fórmula 5]



[0025] en donde los símbolos en la fórmula se definen así:

R^1 : un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo hidroxilC1-C6,

R^2 : un grupo alquilo C1-C6,

A: un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones y que tiene 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un átomo de oxígeno, y

R³: si A es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene uniones y que tiene 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, entonces R³ es un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo hidroxilC1-C6 o un grupo alquilo alcoxiC1-C6 de C1-C6; y si A es un átomo de oxígeno, entonces R³ es un grupo alquilo hidroxilC1-C6 o un grupo alquilo alcoxiC1-C6 de C1-C6.

El grupo alquilo C1-C6 representado por R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

10 [0026] El grupo alquilo hidroxilC1-C6 representado por R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos por un grupo hidroxil y preferiblemente un grupo hidroxietilo.

[0027] El grupo alquilo C1-C6 representado por R² es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo metilo.

15 [0028] El grupo alquilo C1-C6 representado por R³ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo metilo o etilo.

[0029] El grupo alquilo hidroxilC1-C6 representado por R³ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos por un grupo hidroxil y preferiblemente un grupo alquilo hidroxilC1-C6. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxil-1-metilo-etilo, un grupo 1-hidroxipropilo y un grupo 2-hidroxipropilo.

[0030] El grupo alquilo alcoxiC1-C6 de C1-C6 representado por R³ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos por un grupo alcoxi C1-C6 y preferiblemente un grupo alquilo metoxilC1-C3. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 1-metoxipropilo y un grupo 2-metoxipropilo.

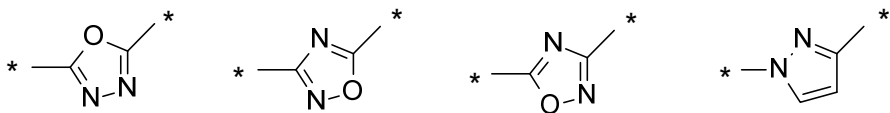
[0031] El heterociclo aromático de 5 miembros representado por A es un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que tiene dos uniones. Ejemplos de los mismos incluyen los siguientes

5 heterociclos aromáticos de 5 miembros:

pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, furan, isoxazol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,2,5-tiadiazol.

Además, se prefiere que se incluyan los siguientes anillos de 5 miembros.

10 [0032] [Fórmula 6]

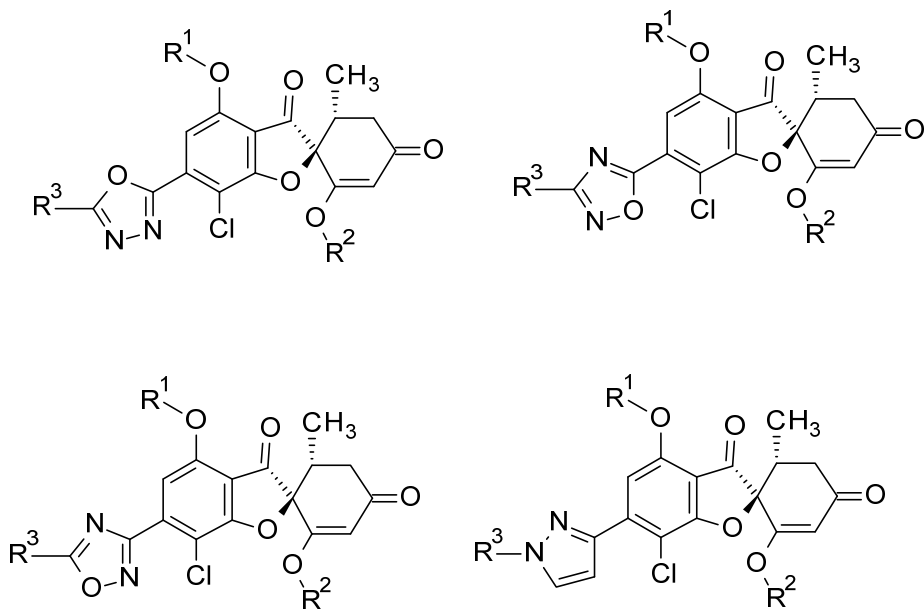


[0033] en donde * representa una unión.

Los heterociclos aromáticos de 5 miembros respectivamente forman los siguientes compuestos que sirven como un compuesto de fórmula general (1), por

15 medio de las uniones.

[0034] [Fórmula 7]



[0035] en donde R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente.

El término “sal farmacológicamente aceptable del mismo” se refiere a una sal la cual puede ser usada como fármaco medicinal. En el caso de un compuesto que tiene un grupo ácido o un grupo básico, se puede producir una sal básica o una sal ácida si una base o un ácido se hace reaccionar con el grupo. Así, la sal obtenida
5 representa una sal farmacológicamente aceptable.

[0036] Ejemplos de una “sal básica” farmacológicamente aceptable de un compuesto preferiblemente incluyen una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio y una sal de calcio; una sal de base orgánica tal como una sal de morfina
10 de N-metilo, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de piperidina de N-metilo, una sal de piridina, una sal de 4-pirrolidinopiridina y una sal de picolina; y una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, glutamato y aspartato. Preferiblemente, se menciona una sal de
15 metal alcalino.

[0037] Ejemplos preferidos de una “sal ácida” farmacológicamente aceptable de un compuesto incluyen sales de ácido inorgánico incluyendo una sal de ácido hidrohálico tal como hidrofuro, un clorhidrato, un hidrobromuro y un hidroyoduro, un nitrato, un perclorato, un sulfato y un fosfato; sales de ácido orgánico incluyendo
20 un alcanosulfonato menor tal como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato y un etanosulfonato, un sulfonato de arilo tal como un bencenosulfonato y sulfonato de p-tolueno, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato y un maleato; y sales de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato y un
25 aspartato. Más preferiblemente, se menciona una sal de ácido hidrohálico (particularmente, clorhidrato).

[0038] El compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo algunas veces absorbe agua o adsorbe humedad o forma un

hidrato cuando se deja solo en el aire o por re-cristalización. Estos varios hidratos, solvatos y compuestos polimórficos también están incluidos en la presente invención.

[0039] El compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente
5 aceptable del mismo o un solvato del mismo puede tener varios tipos de isómeros incluyendo isómeros geométricos tal como cis isómeros y un trans isómero, tautómeros, e isómeros ópticos tal como d-forma y l-forma dependiendo de los tipos y combinaciones de sustituyentes. Sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros, estereoisómeros y una mezcla de estos isómeros y
10 estereoisómeros en cualquier proporción de mezclado están incluidos en el compuesto de la presente invención. Una mezcla de estos isómeros se puede separar mediante un medio de separación conocido en el arte.

[0040] Como el compuesto de la presente invención, también se incluye un compuesto etiquetado, más específicamente, un compuesto que tiene 1 o 2 o más
15 átomos sustituidos con un isótopo (por ejemplo, 2H , 3H , 13C , 14C , 35S).

[0041] En la presente invención, también se incluye un denominado profármaco. El término profármaco se refiere a un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo por hidrolisis o en condiciones fisiológicas. Los grupos involucrados en la formación de dichos
20 profármacos se describen en Prog. Med., vol. 5, 2157-2161, 1985. Más específicamente, el profármaco puede ser como se menciona a continuación.

Si un grupo amino está presente, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto que tiene un grupo amino acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo amino eicosanoilado, alanilado,
25 pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidil metilado, pivaloiloximetilado o tert-butilado).

Si un grupo hidroxilo está presente, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto que tiene un grupo hidroxilo acilado, alquilado, fosforilado o borado (por

ejemplo, un compuesto que tiene un grupo hidroxilo acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado).

Si un grupo carboxi está presente, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto que tiene un grupo carboxi esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo carboxi etil-esterificado, fenil-esterificado, carboximetil-esterificado, dimetilaminometil-esterificado, pivaloiloximetil-esterificado, etoxycarboniloetil-esterificado, amidado o metilamidado).

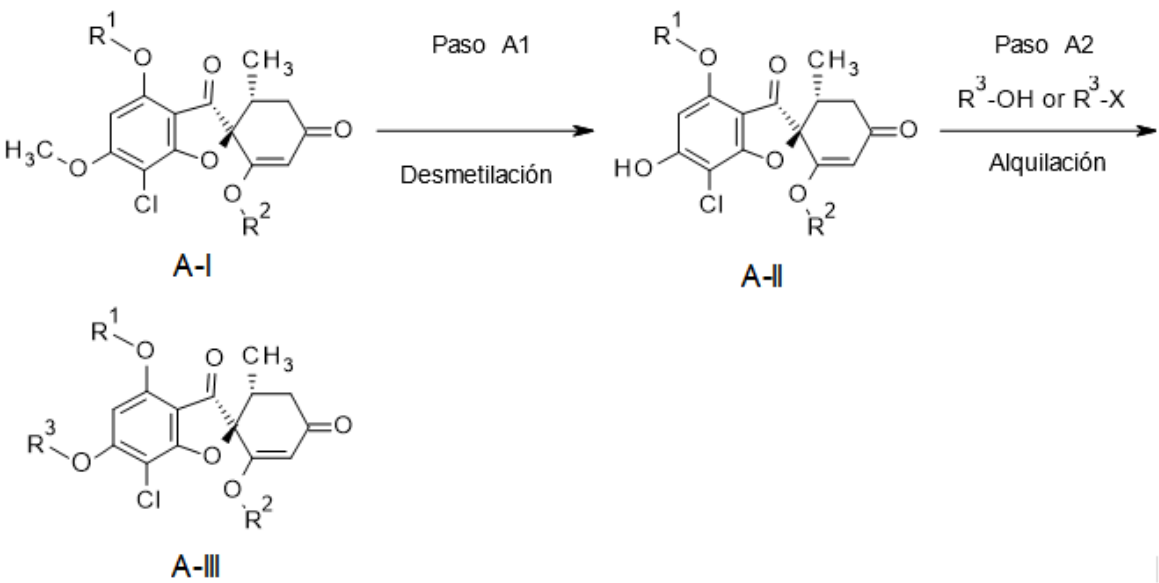
(Método de producción)

Ahora, se describirá el método de producción. Sin embargo, un método para producir un compuesto o una sal del mismo no se limita por los métodos descritos a continuación.

[Método A]

El método A es un método para producir un compuesto (A-III) de la presente invención.

[0042] [Fórmula 8]



[0043] en donde R^1 , R^2 y R^3 son el mismo como se definió anteriormente; y X representa un grupo de salida tal como un grupo halógeno.

(Paso A1) Paso de desmetilación

Este es un paso para obtener un compuesto (A-II) a partir de un compuesto (A-I) mediante el uso de un haluro de metal en la presencia de una base y éter de corona.

[0044] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

5 [0045] Ejemplos del éter de corona incluyen 18-corona-6.

[0046] Ejemplos de haluro de metal incluyen yoduro de potasio.

[0047] Como solvente, se puede mencionar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un solvente puede no ser utilizado. La temperatura de reacción está usualmente de 60 a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 1 a 24 horas.

10 (Paso A2) Paso de alquilación

(Caso de uso de haluro de alquilo)

Este es un paso para obtener un compuesto (A-III) a partir de un compuesto (A-II) mediante el uso del correspondiente reactivo de alquilación en la presencia de una base.

15 [0048] Ejemplos del reactivo de alquilación incluyen haluro de alquilo tal como yoduro de alquilo y un bromuro de alquilo y un éster de ácido sulfónico tal como un tosilato de alquilo y un mesilato de alquilo.

[0049] Ejemplos de la base incluyen, trietilamina, diisopropiletilamina, y carbonato de potasio.

20 [0050] Como solvente, se puede mencionar tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano y N,N-dimetilformamida o una mezcla de éstos. La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 100°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

[0051] (Caso de uso de la reacción de Mitsunobu)

25 Este es un paso para obtener un compuesto (A-III) a partir de un compuesto (A-II) mediante el uso del correspondiente alcohol en la presencia de una fosfina y un azocarboxilato o una diazodicarboxamida.

[0052] Ejemplos de la fosfina incluyen trifenilfosfina y tri-n-butilfosfina.

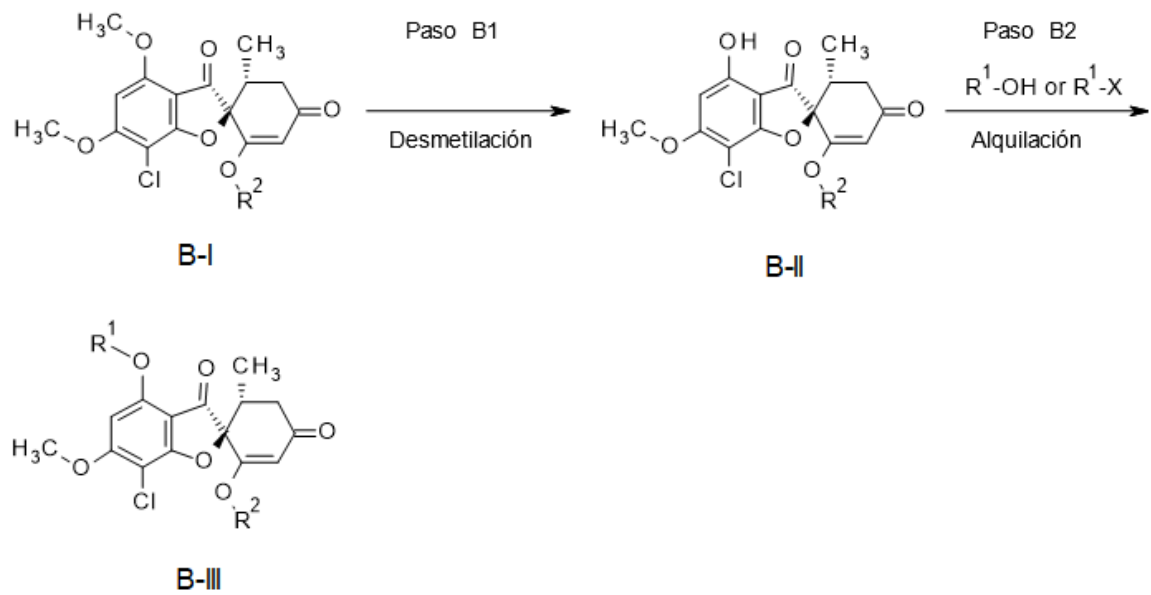
[0053] Ejemplos del azodicarboxilato o diazodicarboxamida incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-tert-butilo y dipiridina de 1,1'- (azodicarbonilo).

[0054] Como solvente, se puede mencionar tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, tolueno o una mezcla de éstos. La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

[Método B]

El método B es un método para producir un compuesto (B-III) (equivalente al compuesto (A-I) que es usado en el Método A). Si R¹ es un grupo metilo, se puede producir un compuesto (B-III) sin emplear estos pasos.

[0055] [Fórmula 9]



[0056] en donde R¹, R² y X son el mismo como se definió anteriormente.

(Paso B1) Paso de desmetilación

Este es un paso para obtener un compuesto (B-II) a partir de un compuesto (B-I) mediante el uso de un haluro de metal.

[0057] Ejemplos del haluro de metal incluyen yoduro de magnesio.

[0058] Como solvente, se puede mencionar tolueno, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano o una mezcla de éstos.

[0059] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 60 a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

(Paso B2) Paso de alquilación de fenol

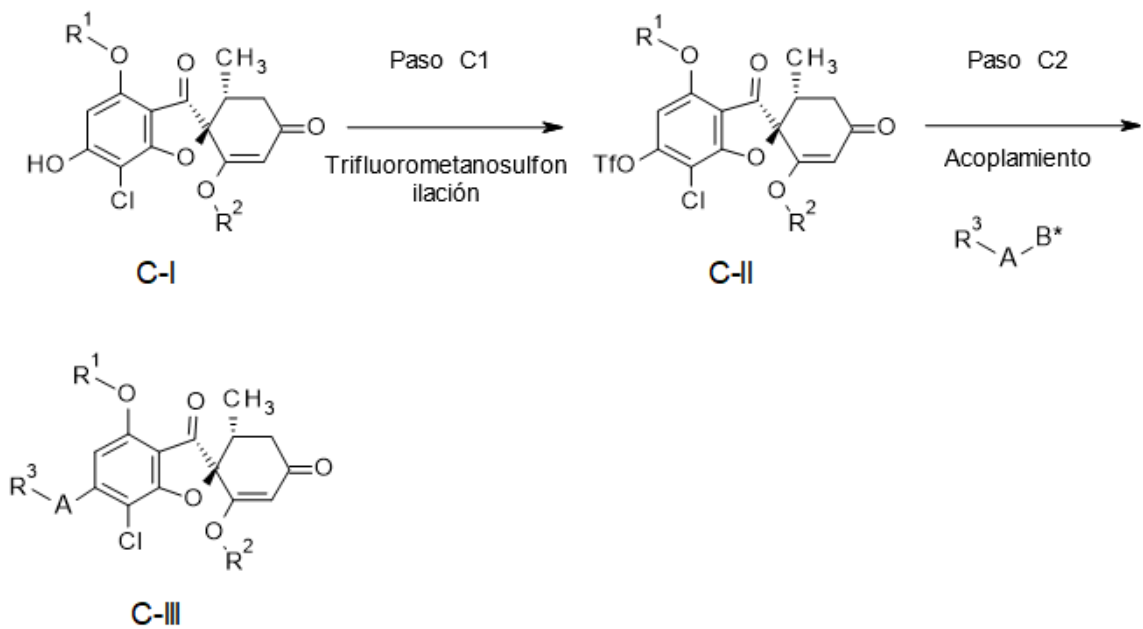
Este es un paso para obtener un compuesto (B-III) a partir de un compuesto

5 (B-II) en la misma forma como en el (Paso A2).

[Método C]

El método C es un método para producir un compuesto (C-III) de la presente invención a partir del compuesto (C-I) (equivalente al compuesto (A-II) que es usado en el Método A).

10 [0060] [Fórmula 10]



[0061] en donde R¹, R², R³ y A son el mismo como se definió anteriormente; Tf representa un grupo trifluorometanosulfonilo; y B* representa un grupo borono (-B(OH)₂) o un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il.

15 (Paso C1) Paso de trifluorometanosulfonilación

Este es un paso para obtener un compuesto (C-II) a partir de un compuesto (C-I) mediante el uso de un reactivo de trifluorometanosulfonilación en la presencia de una base.

[0062] Ejemplos del reactivo de trifluorometanosulfonilación incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro trifluorometanosulfónico y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida).

[0063] Ejemplos de la base incluyen trietilamina y diisopropiletilamina.

- 5 [0064] Como solvente, se puede mencionar tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano o una mezcla de éstos.

[0065] La temperatura de reacción es usualmente -20°C a aproximadamente temperatura ambiente y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

- 10 (Paso C2) Paso de reacción de acople usando catalizador de metal de transición

Este es un paso para obtener un compuesto (C-III) a partir de un compuesto (C-II) mediante el uso de un catalizador de paladio y R³-A-B* en la presencia de una base.

- 15 [0066] Ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetraquis (trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio, tris(dibencilideneacetona)dipaladio, acetato de paladio, paladio de acetilacetona y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio.

- [0067] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nono (DBN),
20 carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, fosfato de potasio y fosfato de sodio.

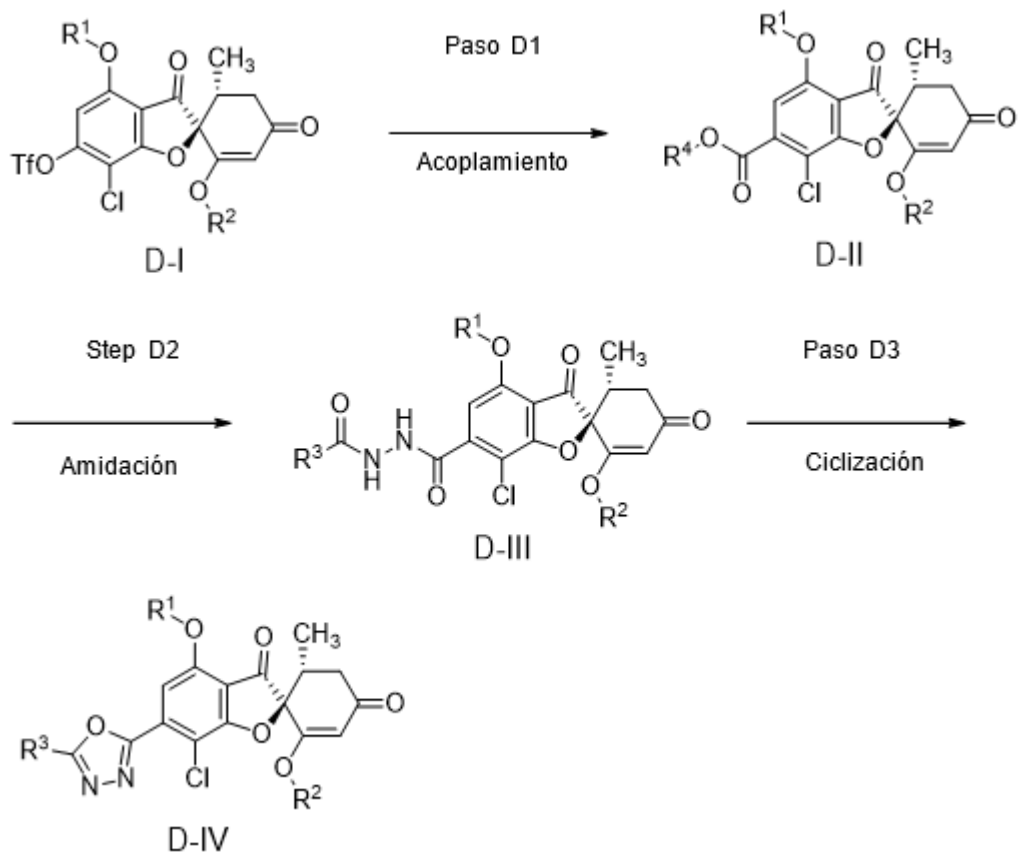
- [0068] Como solvente, se puede mencionar metanol, etano, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, agua, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o una mezcla de
25 éstos.

[0069] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 60 a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 12 horas.

[Método D]

El método D es un método para producir un compuesto (D-IV) de la presente invención a partir de un compuesto (D-I) (equivalente al compuesto (C-II) que es utilizado en el Método C).

[0070] [Fórmula 11]



5

[0071] en donde R¹, R², R³ y Tf son el mismo como se definió anteriormente y R⁴ representa un grupo de fenilo que puede tener un sustituyente.

(Paso D1) Paso de acoplamiento con formato

Este es un paso para obtener un compuesto (D-II) a partir de un compuesto (D-I) mediante el uso de un formato en la presencia de una base y un catalizador de paladio (ligando de fosfina).

[0072] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

[0073] Ejemplos del formato incluyen formato de fenilo y (2,4,6-triclorofenil)formato.

[0074] Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, paladio de acetilacetona, trifluoroacetato de paladio, dicloruro de paladio, tris(dibencilideneacetona)paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio.

[0075] Ejemplos del ligando de fosfina a ser utilizado simultáneamente con el catalizador de paladio incluyen 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantfos), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), bis(difenilfosfino)metano (DPPM), trifenilfosfina y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE).

[0076] Como solvente, se puede mencionar N,N-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofuran, acetonitrilo o una mezcla de éstos.

[0077] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente de temperatura ambiente a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 1 a 8 horas.

(Paso D2) Paso de amidación con hidrazina de acilo

Este es un paso para obtener un compuesto (D-III) a partir de un compuesto (D-II) mediante el uso de la correspondiente hidrazina de acilo en la presencia de una base.

[0078] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. Algunas veces es ventajoso utilizar un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) con el fin de hacer que la reacción progrese suavemente.

[0079] Como solvente, se puede mencionar N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofuran, acetonitrilo o una mezcla de éstos.

[0080] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 60°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 1 a 12 horas.

(Paso D3) Paso de ciclización

Este es un paso para obtener un compuesto (D-IV) a partir de un compuesto (D-III) mediante el uso de un agente deshidratante.

[0081] Ejemplos del agente deshidratante incluyen sal interna de hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamonio, cloruro de fosforilo, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, trietilfosfina/yodo, tosilato y cloruro de tosilo.

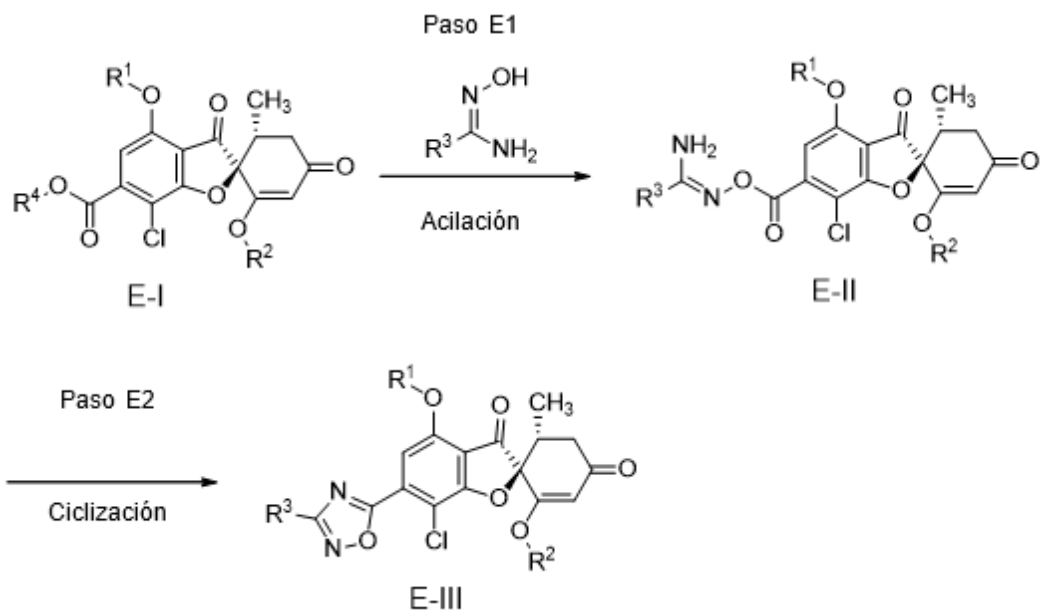
[0082] Como solvente, se puede mencionar tolueno, acetonitrilo, diclorometano o una mezcla de estos. Se puede no utilizar un solvente.

[0083] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

[Método E]

El método E es un método para producir un compuesto (E-III) de la presente invención a partir de un compuesto (E-I) (equivalente al compuesto (D-II) que es usado en el Método D).

[0084] [Fórmula 12]



[0085] en donde R¹, R², R³ y R⁴ son el mismo como se definió anteriormente.

(Paso E1) Paso de acilación con amidoxima

Este es un paso para obtener un compuesto (E-II) a partir de un compuesto (E-I) mediante el uso de la correspondiente amidoxima en la presencia de una base.

[0086] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. Algunas veces es ventajoso utilizar un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazil (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) con el fin de hacer que la reacción progrese suavemente.

[0087] Como solvente, se puede mencionar N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofuran, acetonitrilo o una mezcla de éstos.

[0088] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente de temperatura ambiente a 80°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 1 a 12 horas.

(Paso E2) Paso de ciclización

Este es un paso para obtener un compuesto (E-III) al agitar un compuesto (E-II) en un solvente a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

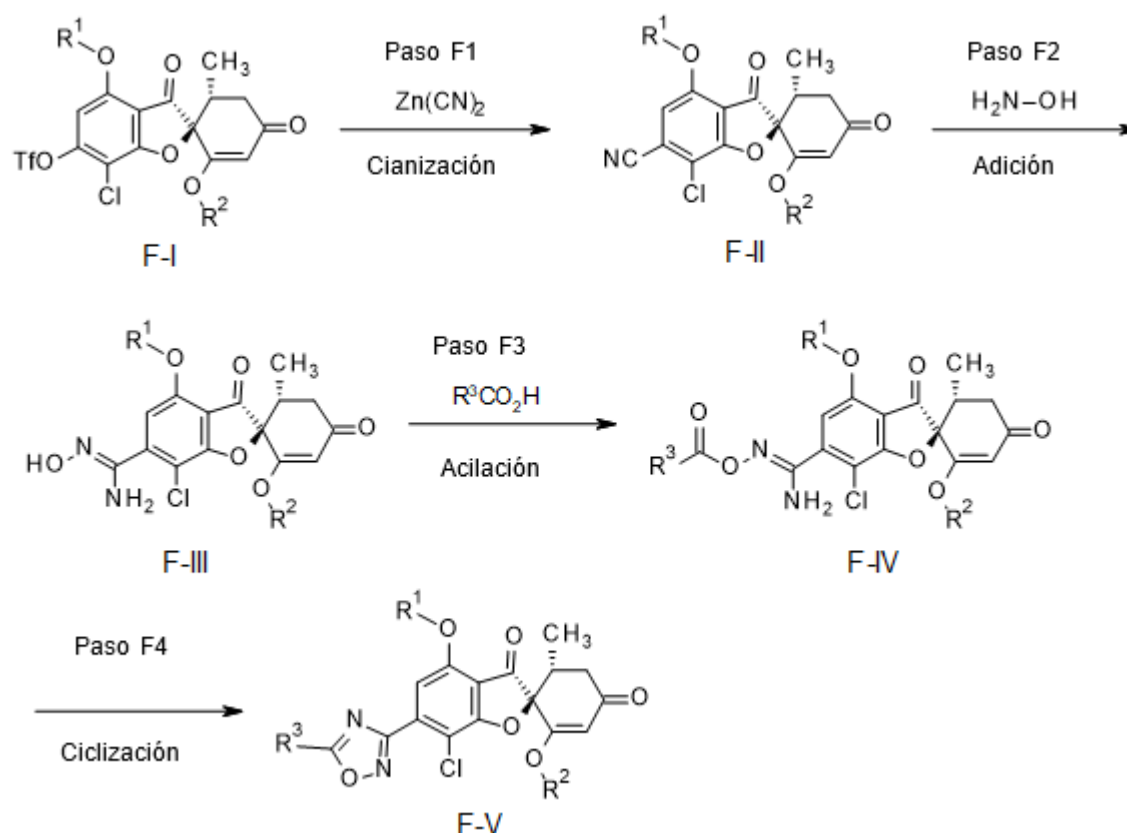
[0089] Como solvente, se puede mencionar tolueno, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofuran, acetonitrilo o una mezcla de éstos.

[0090] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente temperatura ambiente a 100°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

[Método F]

El método F es un método para producir un compuesto (F-V) de la presente invención a partir de un compuesto (F-I) (equivalente al compuesto (C-II) que es usado en el Método C)

[0091] [Fórmula 13]



[0092] en donde R^1 , R^2 , R^3 , y Tf son el mismo como se definió anteriormente.

(Paso F1)

Paso de cianización usando un catalizador de metal de transición

5 Este es un paso para obtener un compuesto (F-II) a partir de un compuesto (F-I) en la presencia de un cianuro de zinc y un catalizador de paladio y en la presencia o ausencia de una fosfina.

[0093] Ejemplos del catalizador de paladio incluyen tris(dibencilideneacetona) dipaladio, bis[tri(tert-butilo)fosfina]paladio, tetraquis (trifenilfosfina)paladio y
10 bis(trifluoroacetoxi)paladio).

[0094] Ejemplos de la fosfina incluyen trifenilfosfina, tri(tert-butil)fosfina, tri-o-toluilfosfina, difenilfosfinoferroceno y difenilfosfinobutano. Como solvente, se puede mencionar N-metil-2-pirrolidona o formamida de N,N-dimetilo o una mezcla de éstos.

15 [0095] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 80 a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 1 a 8 horas.

(Paso F2) Paso de adición de hidroxilamina

Este es un paso para obtener un compuesto (F-III) a partir de un compuesto (F-II) mediante el uso de una hidroxilamina.

[0096] Como solvente, se puede mencionar metanol, etanol, dimetilsulfóxido, agua o una mezcla de estos solventes.

- 5 [0097] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente temperatura ambiente a 100°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

(Paso F3) Paso de acilación de oxima

- 10 Este es un paso para obtener un compuesto (F-IV) a partir de un compuesto (F-III) mediante el uso del correspondiente ácido carboxílico en la presencia de un agente de condensación y una base.

[0098] Ejemplos del agente de condensación incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilronio (HATU), 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMT-MM) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC
15 o EDCI).

[0099] Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y dimetilaminopiridina.

[0100] Algunas veces es ventajoso utilizar un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) con el
20 fin de hacer que la reacción progrese suavemente.

[0101] Como solvente, se puede mencionar etanol, tetrahidrofuran, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tolueno o una mezcla de estos solventes.

[0102] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente de temperatura ambiente a 60°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24
25 horas.

(Paso F4) Paso de ciclización

Este es un paso para obtener un compuesto (F-V) al agitar un compuesto (F-IV) en un solvente a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

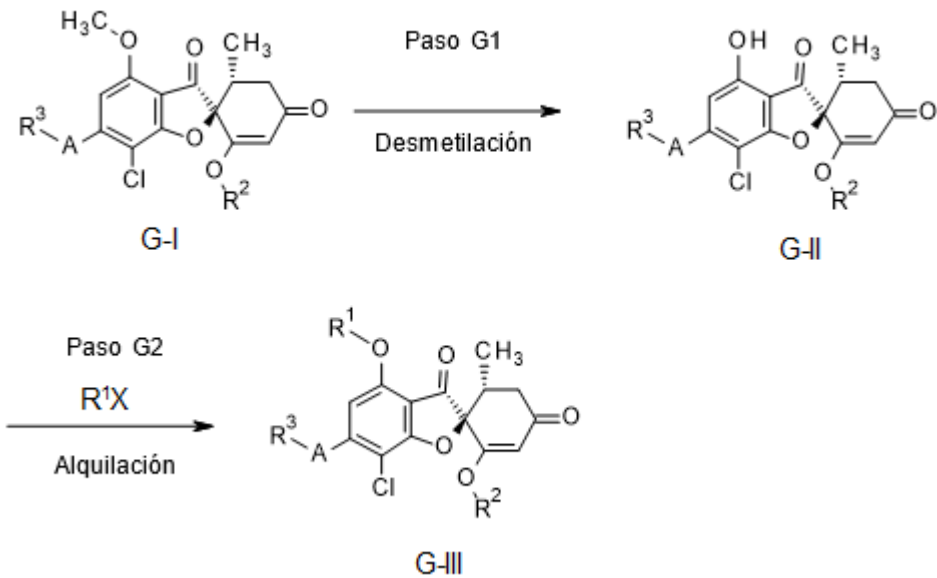
[0103] Como el solvente, se puede mencionar tolueno, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurán, acetonitrilo o una mezcla de éstos.

[0104] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 60 a 120°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

5 [Método G]

El método G es un método para producir un compuesto (G-III) de la presente invención a partir de un compuesto (G-1).

[0105] [Fórmula 14]



10 [0106] en donde R^1 , R^2 , R^3 , A y X son el mismo como se definió anteriormente.

(Paso G1) Paso de desmetilación

Este es un paso para obtener un compuesto (G-II) a partir de un compuesto (G-I) en la misma forma como en el (Paso B1).

(Paso G2) Paso de alquilación

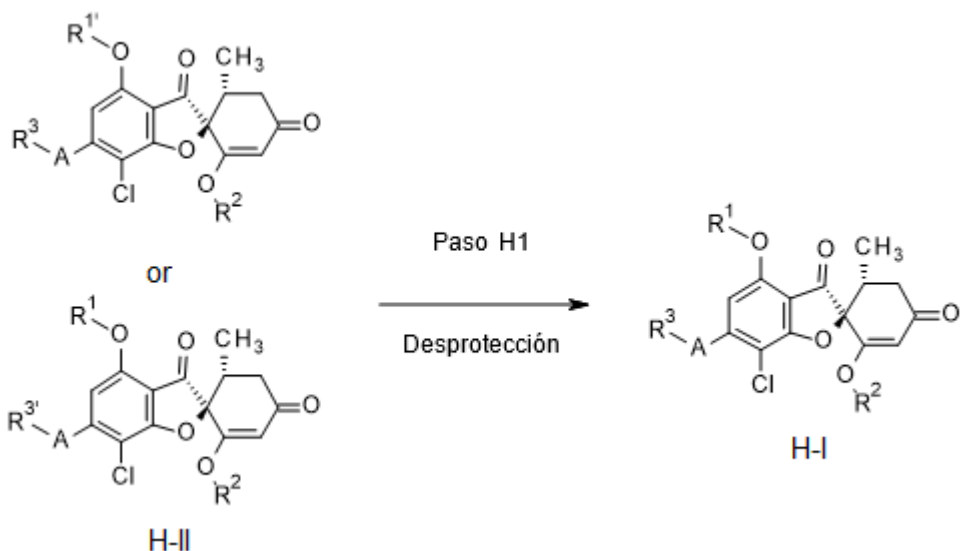
15 Este es un paso para obtener un compuesto (G-III) a partir de un compuesto (G-II) en la misma forma como en el (Paso A2).

[Método H]

El método H es un método para producir un compuesto (H-I) de la presente invención a partir de un compuesto (H-II) al remover un grupo protector contenido

20 en $\text{R}^{1'}$ o $\text{R}^{3'}$ para convertirlo en R^1 o R^3 .

[0107] [Fórmula 15]



[0108] en donde R^1 , R^2 , R^3 y A son el mismo como se definió anteriormente, $R^{1'}$ y $R^{3'}$ representan R^1 y R^3 protegidos, por ejemplo, un grupo alquilo hidroxilC1-C6 protegido con un grupo protector tal como un grupo tetrahidropiraniolo y un grupo t-butildimetilsililo, si R^1 es un grupo alquilo hidroxilC1-C6.

(Paso H1) Paso de desprotección

(Caso de grupo tetrahidropiraniolo (THP))

Este es un paso para obtener un compuesto (H-II) a partir de un compuesto (H-I) que contiene un grupo hidroxil protegido con un grupo tetrahidropiraniolo mediante el uso de un ácido.

[0109] Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido-1,4-dioxano clorhídrico, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido p-toluensulfónico y p-toluensulfonato de piridinio.

[0110] Como solvente, se puede mencionar metanol, etanol, tetrahidrofuran, agua o una mezcla de éstos.

[0111] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 80°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

(Caso de grupo sililo)

En este paso, el grupo sililo se refiere a un grupo sililo que es generalmente utilizado como un grupo protector en síntesis, tal como un grupo trimetilsililo y un grupo t-butildimetilsililo.

[0112] Este es un paso para obtener un compuesto (H-II) a partir de un compuesto (H-I) que contiene un grupo hidroxilo y protegido con un grupo sililo mediante el uso de un reactivo de desililación.

[0113] Ejemplos del reactivo de desililación incluyen un ácido y fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF), fluoruro de hidrógeno y piridina de fluoruro de hidrógeno.

[0114] Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluoro acético. El ácido puede ser utilizado en una reacción en una cantidad catalítica.

[0115] Como solvente, se puede mencionar metanol, etanol, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua o una mezcla de éstos.

[0116] La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 60°C y el tiempo de reacción es usualmente aproximadamente 0.5 a 24 horas.

[0117] Los compuestos producidos por los métodos anteriores se pueden aislar y purificar por un método conocido en el estado del arte, tal como extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccional y recristalización.

[0118] Si un compuesto o un intermedio tiene un carbono asimétrico, éste tiene isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos se pueden aislar y purificar mutuamente por un método convencional como recristalización fraccional (fraccionamiento de sal) usando recristalización con una sal adecuada, y cromatografía de columna. Para un método para fraccionar un isómero óptico de un cuerpo racémico, referirse al documento: J. Jacques y otros, "Enantiómeros, Racematos y Resolución, John Wiley And Sons, Inc."

(Forma de dosificación)

Como una ruta de administración se puede emplear administración oral usando una tableta, una píldora, una cápsula, un gránulo, un polvo o un líquido; o administración parenteral usando una inyección tal como inyección intra-articular,

intravenosa o intramuscular, un supositorio, una gota de ojos, un ungüento de ojos, un líquido transdérmico, un ungüento, un parche transdérmico, un líquido transmucoso, un parche transmucoso o un inhalador.

[0119] Como composición sólida para administración oral, se utiliza, por ejemplo, 5 tabletas, polvos y gránulos. En dicha composición sólida, uno o dos o más ingredientes activos se mezclan con al menos un tipo de excipiente inactivo tal como lactosa, manitol, dextrosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o aluminometasilicato de magnesio. En dicha composición, se puede adicionar un aditivo inactivo tal como un lubricante (por ejemplo, estearato 10 de magnesio), un desintegrante tal como almidón de carboximetilo de sodio, un estabilizador y/o un solubilizador, de acuerdo con un método convencional. Las tabletas o píldoras, si es necesario, se pueden recubrir con azúcar, una película soluble en el estómago o una película entérica.

[0120] Ejemplos de una composición líquida para administración oral incluyen una 15 emulsión farmacológicamente aceptable, solución, suspensión, jarabe o elixir. Dicha composición líquida contiene un diluyente inactivo que es generalmente utilizado, tal como agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener un aditivo tal como un colubilizador, un agente humectante o un agente de suspensión, un endulzante, un sabor, un material de aroma o un agente antiséptico, diferente al 20 diluyente inactivo.

[0121] Ejemplos de una inyección para administración parenteral incluyen una solución, suspensión o emulsión aséptica acuosa o no acuosa. Ejemplos del solvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y salina fisiológica. Ejemplos del solvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, un aceite 25 vegetal tal como aceite de oliva, un alcohol tal como etanol y Polisorbato 80. Dicha composición puede además contener un agente de toxicidad, un preservativo, un agente humectante, un agente emulsionante, un dispersante, un estabilizador o un agente de solubilización. Dicha composición se esteriliza, por ejemplo, por filtración

a través de un filtro de esterilización, adición de un desinfectante o irradiación. Alternativamente, una composición sólida aséptica es producida y disuelta o suspendida en agua aséptica o solvente aséptico para inyección justo antes del uso y puesta en uso.

5 [0122] Ejemplos de una formulación externa incluyen un ungüento, un yeso, una crema, una jalea, un cataplasma, un espray, una loción, una gota de ojos y un ungüento de ojos. Dicha formulación externa contiene, por ejemplo, una base de ungüento, una base de loción, una solución acuosa o no acuosa, una suspensión o una emulsión que es generalmente utilizada. Ejemplos de la base de ungüento o
10 loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja, aceite de castor hidrogenado de polioxietileno, monostearato de gliceril, alcohol de estearilo, alcohol de cetilo, lauromacrogol y sequileato de sorbitán.

[0123] Como una inhalación y un agente transmucosal tal como un agente transnasal, se utiliza una composición sólida, líquida o semisólida y se puede
15 producir por un método conocido en el arte. Dicho agente puede contener adecuadamente, por ejemplo, un excipiente conocido en el arte, además, un ajustador de pH, un preservativo, un tensoactivo, un lubricante, un estabilizador o un espesante. Un dispositivo adecuado para inhalación o insuflación puede ser usado para la administración; más específicamente, se utiliza un dispositivo
20 conocido en el arte tal como un dispositivo de inhalación de dosis medida o un espray. Un compuesto (de la invención) puede ser administrado solo o como una composición, en la forma de polvo; o usado en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable en la forma de una solución o suspensión. Un inhalador tal como un inhalador de polvo seco puede ser utilizado para
25 administración simple o administraciones múltiples. Se puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, el inhalador puede ser un espray de aerosol presurizado que utiliza un propulsor adecuado, es decir, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono.

(Cantidad de dosis)

En el caso de administración oral, la cantidad de dosis adecuada por día por peso es generalmente aproximadamente 0.001-100 mg/kg, preferiblemente 0.1-30 mg/kg, y más preferiblemente 0.1-10 mg/kg. Este se administra en una dosis simple o en dos o más dosis. En el caso de administración intravenosa, la cantidad de dosis adecuada por día por peso es aproximadamente 0.0001-10 mg/kg y se administra en una dosis simple por día o en una pluralidad de dosis. En el caso de un agente transmucosal, la cantidad de dosis por peso es aproximadamente 0.001-100 mg/kg, el cual se administra en una dosis simple o en una pluralidad de dosis. La cantidad de dosis se determina de forma adecuada e individualmente en consideración de los síntomas, edad y sexo del individuo.

(Uso combinado)

En la presente invención, el compuesto de la invención puede ser utilizado en combinación con varios tipos de agentes terapéuticos o agentes profilácticos que se espera que tienen un efecto sobre una enfermedad. El agente a ser usado en combinación puede ser administrado simultáneamente o secuencialmente o intermitentemente en intervalos de tiempo deseados. Las formulaciones a ser administradas simultáneamente pueden ser una droga de combinación o drogas separadas.

(Ejemplo de formulación 1) Medicina en polvo

El compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (895 g) y almidón de maíz (100 g) se mezclaron en un mezclador para obtener medicina en polvo.

(Ejemplo de formulación 2) Gránulo

El compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (865 g) y hidroxipropil celulosa baja sustituida (100 g) se mezclaron y luego se adicionó a la misma un 10% de solución acuosa de hidroxipropil celulosa (300 g) y la mezcla fue amasada, granulada por un granulador de extrusión, y secada para obtener gránulos.

(Ejemplo de formulación 3) Tableta

El compuesto de la presente invención (5 g), lactosa (90 g), almidón de maíz (34 g), celulosa cristalina (20 g) y estearato de magnesio (1 g) se mezclaron en un mezclador y se comprimieron en tabletas mediante una máquina de tableta para obtener tabletas.

[0124] Se revisó la actividad farmacológica del compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo mediante la siguiente prueba.

(Ejemplo de prueba) Determinación de la tasa de inhibición de TNF-α

Se suspendió una sustancia de prueba en 0.5% (p/v) de celulosa de metilo y se administró oralmente a ratones a una dosis de 100 mg/kg. Una hora más tarde, se administró intraperitonealmente un lipopolisacárido (LPS, Sigma-Aldrich, L2630 (nombre comercial)) (0.4 mg/kg) para inducir inflamación. Una hora después de la administración de LPS, se tomó sangre de la vena cava bajo anestesia con isoflurano, ubicado en un tubo que contiene un agente separador de suero, se dejó asentar a temperatura ambiente por 20-30 minutos y se centrifugó a 4°C a 12000 rpm por 5 minutos para obtener el suero. Después, la cantidad del TNF-α en el suero se midió al utilizar el Kit Elisa de TNF-α de Ratón (Invitrogen, KMC3011C (nombre comercial)) o el Kit de Inmunoensayo de TNF-α de Ratón (PerkinElmer, AL505 (nombre comercial)) de acuerdo con el protocolo del kit. El suero se diluyó 10 veces con la solución de dilución contenida en el kit y se puso en uso.

[0125] Se calculó la tasa de inhibición de TNF-α (%) de la sustancia de prueba de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Tasa de inhibición de TNF-}\alpha \text{ (\%)} = \frac{[(\text{cantidad de TNF-}\alpha \text{ del grupo de control}) - (\text{cantidad de TNF-}\alpha \text{ del grupo de administración de la sustancia de prueba})]}{(\text{cantidad de TNF-}\alpha \text{ del grupo de control})} \times 100$$

[0126] [Tabla 1]

Ejemplo No.	Tasa de inhibición de TNF-α (%)
Griseofulvina	19
1	62

2	71
3	65
4	73
5	70
6	55
7	65
8	38
9	65
10	58
11	61
12	61
13	82
14	24
15	55
16	62

Ejemplos

[0127] Ahora, la presente invención será descrita de forma más específica a modo de Ejemplos y el Ejemplo de Prueba. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos.

[0128] En los siguientes Ejemplos, se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (en adelante referido como ¹H NMR) al usar tetrametilsilano como sustancia estándar y los valores de cambio químico se expresaron por valores δ (ppm). En un patrón de división, un sencillo se representó por s, un doblete d, un triplete t, un cuarteto q, un multiplete m y un extenso br.

(Ejemplo 1)
(2S,5'R)-7-Cloro-6-(2-hidroxietoxi)-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(1a)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-hidroxi-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(+)-Griseofulvina (número CAS: 126-07-8, Código de producto: G0384

5 (fabricado por Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)) (50 g), yoduro de potasio (23.5 g) y 18-corona-6-éter (41.2 g) se disolvieron en piridina (500 mL), se agitaron a 120°C por 9 horas y se dejaron asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0129] La mezcla de reacción se concentró. A esta, se adicionó 4% de bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla de reacción fue lavada dos veces con acetato de etilo.

10 La capa acuosa fue neutralizada con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salina saturada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: diclorometano/etanol = 99/1 (V/V)] para obtener un producto
15 crudo (19.4 g).

[0130] Se adicionó acetato de etilo al producto crudo para solidificarlo. La mezcla se sometió a filtración para obtener el compuesto título (15.2 g (rendimiento: 32%)) como sólido blanco.

(1b)

20 (2S,5'R)-7-Cloro-6-(2-hidroxietoxi)-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 1 (1a): (2S,5'R)-7-cloro-6-hidroxi-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.1 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL). A este, se adicionó 2-bromoetanol (0.0738 g) y carbonato
25 de potasio (0.102 g) y se agitó a 100°C por 6 horas.

[0131] La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro el solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante

se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de etilo] para obtener el compuesto de título 838 mg (rendimiento: 34%) como sólido amarillo claro.

(Ejemplo 2)

5 (2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-6-(2-metoxietoxi)-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 1 (1a): (2S,5'R)-7-cloro-6-hidroxi-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (30 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL). A esto, se adicionó éter de metilo de 2-bromoetilo (136
10 mg) y carbonato de potasio (135 mg). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 6 horas.

[0132] La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salina saturada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante fue
15 purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de etilo] para obtener el compuesto de título (20 mg (rendimiento: 57%)) como sólido blanco.

(Ejemplo 3)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(1-metilpirazol-3-
20 il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(3a)

[(2S,5'R)-7-Cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato.

El compuesto del Ejemplo 1 (1a): (2S,5'R)-7-cloro-6-hidroxi-3',4-dimetoxi-5'-
25 metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (20 g) se disolvió en diclorometano (300 mL). A esto, se adicionó N-fenilbis(trifluorometanosulfonato) (25.3 g) y trietilamina (20.6 mL). La solución de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0133] La solución de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 8/2-3/7 (V/V)] para obtener el compuesto de título (23.5 g (rendimiento: 85%)) como sólido blanco.

(3b)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(1-metilpirazol-3-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 3 (3a): [(2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato (76 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1.6 mL). A esto, se adicionó 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.0403 g), carbonato de potasio (0.0669 g) y aditivo de diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.0131 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C por 3 horas.

[0134] Después que la temperatura de la mezcla de reacción regresó a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la materia insoluble se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua t salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (27 mg (rendimiento: 42%)) como sólido blanco.

(Ejemplo 4)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-(1-etilpirazol-3-il)-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 3 (3a): [(2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato (0.5 g) se disolvió en tolueno (10 mL). A esto, se adicionó 1-etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.283 g), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0.167 g) y solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por dos horas.

[0135] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (266 mg (rendimiento: 60%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 5)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(5a)

(2,4,6-Triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato

El compuesto del Ejemplo 3 (3a): [(2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato (20 g) se disolvió en tolueno (200 mL). A esto, se adicionó acetato de paladio (II) (0.477 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2.46 g) y N,N-diisopropiletilamina (14.8 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C.

Formato de 2,4,6,-Triclorofenilo (12.5) se dividió en tres porciones, las cuales se adicionaron a intervalos de 30 minutos a la mezcla de reacción.

[0136] Después que la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 7/3-3/7 (V/V)] para obtener el compuesto de título (19.5 g (rendimiento: 84%)) como un sólido blanco.

(5b)

(2S,5'R)-N'-Acetil-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida

El compuesto del Ejemplo 5 (5a): 2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (35 g) se disolvió en diclorometano (400 mL). A esto, se adicionó 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (8.72 g), acetohidrazida (pureza: 90%, 7.12 g), 4-dimetilaminopiridina (0.783 g) y trietilamina (26.8 mL). La solución de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0137] La solución de reacción se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de metanol/etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (23.4 g (rendimiento: 86%)) como un sólido blanco.

(5c)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 5 (5b): (2S,5'R)-N'-acetil-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida (0.25 g) se disolvió en tolueno (5 mL) y 1,4-dioxano anhidro (5 mL). A esto, se adicionó una sal interna de hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)trietilamonio (0.169 g). La mezcla de reacción se agitó a 60°C por una hora.

[0138] A la mezcla de reacción, se adicionó agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (40 mg (rendimiento: 20%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 6)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(6a)

[(Z)-1-Aminoetilideneamino] (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato

El compuesto del Ejemplo 5 (5a): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (3 g) se disolvió en diclorometano (50 mL). A esto, se adicionó N'-hidroxietanimidamida (0.488 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.748 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0671 g) y trietilamina (2.28 mL). La solución de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0139] La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 80/20-0/100 (V/V)] para obtener el compuesto de título (2.32 g (rendimiento: cuantitativo)) como un sólido blanco.

(6b)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 6 (6a): [(Z)-1-aminoetilideneamino] (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.95 g) se disolvió en tolueno (20 mL). La solución de reacción se agitó a 110°C por 6 horas y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 8/2-3/7 (V/V)] y se trituró con n-hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto de título (756 mg (rendimiento: 83%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 7)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(7a)

(2S,5'R)-7-Cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbonitrilo

El compuesto del Ejemplo 3 (3a): [(2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato (1 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL). A esto, se adicionó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.245 g) y cianuro de zinc (0.499 g). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 5 horas.

[0140] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 8/2-3/7 (V/V)] para obtener el compuesto de título (540 mg (rendimiento: 73%)) como un sólido amarillo claro.

(7b)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 7 (7a): (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbonitrilo (0.54 g) se disolvió en etanol (10 mL). A esto, se adicionó 50% de solución de hidroxilamina (0.19 mL). La solución de reacción se agitó a 90°C por 6 horas.

5 [0141] La solución de reacción se concentró y se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL). A esto, se adicionó ácido acético (0.0891 mL), clorhidrato de 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (0.299 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.0424 g) y trietilamina (0.652 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura
10 ambiente por 5 horas.

[0142] La solución de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante fue más o menos purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-
15 hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)]. El producto crudo resultante se suspendió en tolueno (5 mL) y la solución de suspensión se agitó a 100°C por 7 horas.

[0143] A la mezcla de reacción, se adicionó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el
20 residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 7/3-2/8 (V/V)] para obtener el compuesto de título (34 mg (rendimiento: 5.4%, 3 pasos)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 8)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-
25 dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(8a)

(2S,5'R)-7-Cloro-N'-(2-hidroxi-2-metil-propanoil)-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida

El compuesto del Ejemplo 5 (5a): 2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.5 g) se disolvió en diclorometano (10 mL). A esto, se adicionó 2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida (0.162 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.125 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0224 g) y trietilamina (0.639 mL). La mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0144] El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (415 mg (rendimiento: 97%)) como un sólido blanco.

(8b)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 8 (8a): (2S,5'R)-7-cloro-N'-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida (0.415 g) se disolvió en diclorometano (5 mL). A esto, se adicionó trietilamina (0.62 mL) y cloruro de p-toluenesulfonil (0.254 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas.

[0145] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (141 mg (rendimiento: 35%) como un sólido blanco)

(Ejemplo 9)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-[(1S)-1-hidroxi-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(9a)

(2S)-2-Tetrahidropiran-2-iloxipropanihidrazida

(2S)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoato de metilo (Número de Registro CAS: 153829-63-1, J. Org. Chem. 1991, 56, 1088-1093) (2.2 g) se disolvió en etanol (8 mL). A esto, se adicionó monohidrato de hidrazina (1.8 g). La mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (1.6 g (rendimiento: 73%)) como un sólido blanco.

(9b)

(2S,5'R)-7-Cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoil]espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida

El compuesto del Ejemplo 5 (5a): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.5 g) se disolvió en diclorometano (10 mL). A esto, se adicionó el compuesto del Ejemplo 9 (9a): (2S)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanehidrazida (0.258 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.125 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0112 g) y N,N-diisopropiletilamina (0.478 mL). La mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0146] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (490 mg (rendimiento: cuantitativa)) como un sólido blanco.

(9c)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[5-[(1S)-1-tetrahidropiran-2-iloxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 9 (9b): (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoil]espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazidz (0.49 g) se disolvió en diclorometano (5 mL). A esto, se adicionó trietilamina (0.637 mL) y cloruro de p-toluenesulfonil (0.209 g). La
5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por tres horas.

[0147] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de
10 gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (452 mg (rendimiento: 95%)) como un sólido blanco.

(9d)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-[(1S)-1-hidroxietyl]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

15 El compuesto del Ejemplo 9 (9c): (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[5-[(1S)-1-tetrahidropiran-2-iloxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.452 g) se disolvió en etanol (4 mL). A esto, se adicionó agua (1 mL) y monohidrato de ácido teoluenesulfónico (0.0828 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por una hora.

20 [0148] La mezcla de reacción se vertió en agua y se adicionó a la misma 1 mol/l de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución:
25 metanol/acetato de etilo = 0/1-1/19 (V/V)] para obtener el compuesto de título (119 mg (rendimiento: 31%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 10)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-[(1R)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(10a)

(2R)-2-Tetrahidropiran-2-iloxipropanehidrazida

5 (2R)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoato de metilo (Número de Registro CAS: 124508-74-3, Tetrahedron, 2012, 68, 2068-2073) (1.6 g) se disolvió en etanol (8 mL). A esto, se adicionó monohidrato de hidrazina (1.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 4 horas.

[0149] Después que la mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente
10 por la noche, la mezcla se agitó a 90°C por 10 horas. La mezcla se dejó de nuevo asentar a temperatura ambiente por la noche y luego se agitó a 90°C por 10 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/1-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (1 g (rendimiento: 62%))
15 como un sólido blanco.

(10b)

(2S,5'R)-7-Cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoil]espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida

El compuesto del Ejemplo 5 (5a): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-
20 dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.5 g) se disolvió en diclorometano (10 mL). A esto, se adicionó el compuesto del Ejemplo 10 (10a): (2R)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanohidrazida (0.19 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.124 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0112 g) y N,N-diisopropiletilamina (0.478 mL). La mezcla de reacción se dejó asentar a
25 temperatura ambiente por la noche.

[0150] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo

presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (460 mg (rendimiento: 94%)) como un sólido blanco.

(10c)

5 (2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[5-[(1R)-1-tetrahidropiran-2-iloxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 10 (10b): (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahidropiran-2-iloxipropanoil]espiro[benzofurán-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida (0.46 g) se disolvió en diclorometano (5 mL). A esto,
10 se adicionó trietilamina (0.598 mL) y cloruro de p-toluenosulfonil (0.196 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas.

[0151] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo
15 presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: acetato de n-hexano/etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener la composición de título (315 mg (rendimiento: 71%)) como un sólido blanco.

(10d)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[5-[(1R)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-
20 5'-metil-espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 10 (10c): (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[5-[(1R)-1-tetrahidropiran-2-iloxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]espiro[benzofurán-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.315 g) se disolvió en etanol (4 mL). A esto, se adicionó agua (1 mL) y monohidrato de ácido toluenosulfónico (0.0577 g). La mezcla de
25 reacción se agitó a 50°C por una hora.

[0152] La mezcla de reacción se vertió en agua y se adicionó 1 mol/l de ácido clorhídrico a la misma. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/19 (V/V)] para obtener el compuesto de título (112 mg (rendimiento: 42%)) como un sólido blanco.

5 (Ejemplo 11)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-etoxi-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(11a)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-hidroxi-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

10

Se adicionaron porciones de magnesio (0.41 g) en éter de dietilo (60 mL) y se dividió yodo (3.9 g) en tres porciones, las cuales se adicionaron a intervalos de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora, y luego, el compuesto del Ejemplo 8 (8b): (2S,5'R)-7-cloro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (6.3 g) y tolueno (150 mL) se adicionaron a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 7 horas.

15

[0153] A la mezcla de reacción, se adicionó agua. La mezcla fue neutralizada con 1 mol/l de ácido clorhídrico, y luego, se hizo un poco alcalino al adicionar bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con 1 mol/l de ácido clorhídrico y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (2.7 g (rendimiento: 44%)) como un sólido blanco.

20

(11b)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-etoxi-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

25

El compuesto del Ejemplo 11 (11a): (2S,5'R)-7-cloro-4-hidroxi-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.3 g) se disolvió en N,N'-dimetilformamida (4 mL). A esto, se adicionó carbonato de potasio (0.191 g) y yodoetano (0.0827 mL). La mezcla de
5 reacción fue agitada a 80°C por dos horas.

[0154] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de
10 columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo= 6/4-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (42 mg (rendimiento: 13%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 12)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-etoxi-6-[5-[(1S)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-
15 metoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

Se adicionaron porciones de magnesio (0.073 g) en éter de dietilo (20 mL) y se adicionó a la misma una pequeña cantidad de yodo (0.70 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Además, el yodo (0.70 g) se dividió en tres porciones, los cuales fueron adicionados a intervalos de 20
20 minutos. Después que la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó tolueno (50 mL), el compuesto del Ejemplo 9 (9c): (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[5-[(1S)-1-tetrahidropiran-2-iloxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (1.3 g) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 8 horas.

25 [0155] A la mezcla de reacción, se adiciona agua. La mezcla fue neutralizada con 1 mol/l de ácido clorhídrico y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

[0156] El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL). A esto, se adicionó carbonato de potasio (1.36 g) y yodoetano (0.485 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 7/3-2/8 (V/V)]. El sólido obtenido fue triturado con n-hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto de título (122 mg (rendimiento: 13%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 13)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3',4-dimetioxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(13a)

2-Tetrahidropiran-2-iloxipropanonitrilo

Se disolvió 2-hidroxiopropanonitrilo (5.0 g) en diclorometano (150 mL). A esto, se adicionó 3,4-dihidro-2H-piran (7.7 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1.3 g). La solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 14 horas. A la solución de reacción, se adicionó trietilamina, y luego, el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 97/3-7/3 (V/V)] para obtener el compuesto de título, más específicamente, dos tipos de diastereomero (5.7 g (rendimiento: 52%) y 2.5 g (rendimiento: 23%), respectivamente) como sólidos amarillos claros.

(13b)

N'-hidroxi-2-tetrahidropiran-2-iloxi-propanamidina

Uno de los diastereomeros obtenidos en el Ejemplo 13 (13a): se disolvió 2-tetrahidropiran-2-iloxipropanonitrilo (5.6 g) en etanol (36 mL). A esto, se adicionó un

50% de solución de hidroxilamina (4.3 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C y se agitó por 5 horas. Después que la temperatura de la mezcla de reacción había regresado a la temperatura ambiente, el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 10/1-1/0 (V/V)] para obtener el compuesto de título (5.0 g (rendimiento: 74%)) como un sólido amarillo claro.

(13c)

[(Z)-(1-Amino-2-tetrahidropiran-2-iloxi-propilideno)amino] (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato

El compuesto del Ejemplo (5a): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.5 g) se disolvió en diclorometano (10 mL). A esto, se adicionó el compuesto del Ejemplo 13 (13b): N'-hidroxi-2-tetrahidropiran-2-iloxi-propanamidina (0.207 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.125 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0112 g) y N,N-diisopropiletilamina (0.478 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas.

[0157] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (410 mg (rendimiento: 83%)) como un sólido blanco.

(13d)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[3-(1-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 13 (13c): [(Z)-(1-amino-2-tetrahidropiran-2-iloxi-propilideno)amino] (2S,5'R)-7-cloro-1',4-dimetoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-

espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.41 g) se disolvió en tolueno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C por 7 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de emulsión: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/9 (V/V)] para
5 obtener el compuesto de título (375 mg (rendimiento: 95%)) como un sólido blanco.

(13e)

(2S,5'R)-7-Cloro-6-[3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3',4-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 13 (13d): (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-[3-(1-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.375 g) se disolvió en etanol (4 mL). A esto, se adicionó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.0687 g) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente por 8 horas.

[0158] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La
15 capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (195 mg (rendimiento: 62%)) como un sólido blanco.

20 (Ejemplo 14)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(14a)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-hidroxi-3',6-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-
25 ciclohex-2-eno]-1',3-diona

Porciones de magnesio (1.03 g) se adicionaron en éter de dietilo (50 mL) y se adicionó yodo (8.63 g) al mismo poco a poco por una hora. Después que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó

tolueno (100 mL) y (+)-griseofulvina (10 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por tres horas.

[0159] A la mezcla de reacción, se adicionó agua. La mezcla fue neutralizada con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (7.8 g (rendimiento: 81%)) como un sólido blanco.

10 (14b)

(2S,5'R)-7-Cloro-3',6-dimetoxi-5'-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 14 (14a): (2S,5'R)-7-cloro-4-hidroxi-3',6-dimetoxi-5'-metil-espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (5.1 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 mL). A esto, se adicionó 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (3.8 g) y carbonato de potasio (6.2 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 7 horas.

[0160] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo: 8/2-3/7 (V/V)] para obtener el compuesto de título (6.9 g (rendimiento: 98%)) como un sólido blanco.

(14c)

25 (2S,5'R)-7-Cloro-6-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 14 (14b): (2S,5'R)-7-cloro-3',6-dimetoxi-5'-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (6.9

g) se disolvió en piridina (70 mL). A esto, se adicionó 18-corona-6-éter (4.3 g) y yoduro de potasio 82.5 g). La mezcla de reacción fue agitada a 120°C por 8 horas.

[0161] La solución de reacción se concentró y la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (3.8 g (rendimiento: 57%)) como un sólido blanco.

(14d)

10 [(2S,5'R)-7-Cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxiethoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-ol] trifluorometanosulfonato

El compuesto del Ejemplo 14 (14c): (2S,5'R)-7-cloro-6-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espirobenzofuran-2,4'-ciclohexa-2-eno]-1',3-diona (3.8 g) se disolvió en diclorometano (40 mL). A esto, se adicionó trietilamina (2.9 mL) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (3.6 g). La mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0162] La solución de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 8/2-4/6 (V/V)] para obtener el compuesto de título (3.2 g (rendimiento: 65%)) como un sólido blanco.

(14e)

(2,4,6-Triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietioxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato

El compuesto del Ejemplo 14 (14d): [(2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-il] trifluorometanosulfonato (1 g) se disolvió en tolueno (200 mL). A esto, se adicionó

acetato de paladio (II) (0.0192 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.0989 g) y N,N-diisopropiletilamina (0.596 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C.

[0163] Formato de 2,4,6-triclorofenil (0.501 g) se dividió en tres porciones, las cuales se adicionaron a intervalos de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80°C

5 por 30 minutos, y luego, se devolvió la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-

10 hexano/acetato de etilo = 8/2-4/6 (V/V)] para obtener el compuesto de título (850 mg (rendimiento: 75%)) como un sólido blanco.

(14f)

(2S,5'R)-N'-Acetil-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydroiiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carbohidrazida

15 El compuesto del Ejemplo 14 (14e): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxy-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.4 g) se disolvió en diclorometano (20 mL). A esto, se adicionó acetohidrazida (pureza: 90%, 0.0673 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0.0824 g), 4-dimetilaminopiridina (0.0148 g) y trietilamina (0.254 mL). La mezcla de
20 reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0164] La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de
25 gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (280 mg (rendimiento: 86%)) como un sólido blanco.

(14g)

(2S,5'R)-7-Cloro-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 14 (14f): (2S,5'R)-N'-acetil-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-

5 ciclohexeno]-6-carbohidrazida (0.28 g) se disolvió en diclorometan (5 mL). A esto, se adicionó, cloruro de p-toluenosulfonil (0.149 g) y trietilamina (0.364 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por tres horas.

[0165] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio
10 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (202 mg (rendimiento: 75%)) como un sólido blanco.

(14h)

15 (2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 14 (14g): (2S,5'R)-7-cloro-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.202 g) se disolvió en etanol (2 mL). A esto, se adicionó
20 monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.037 g) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por dos horas.

[0166] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se
25 purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (39 mg (rendimiento: 23%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 15)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona
(15a)

5 [(Z)-1-Aminoetilideneamino] (2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato

El compuesto del Ejemplo 14 (14e): (2,4,6-triclorofenil) (2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexeno]-6-carboxilato (0.45 g) se disolvió en diclorometano (10 mL). A esto, se adicionó N'-hidroxietanimidamida (0.0758 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol
10 (0.0928 g), 4-dimetilaminopiridina (0.00833 g) y trietilamina (0.285 mL). La mezcla de reacción se dejó asentar a temperatura ambiente por la noche.

[0167] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se
15 purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (345 mg (rendimiento: 94%)) como un sólido blanco.

(15b)

(2S,5'R)-7-Cloro-3'-metoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona
20

El compuesto del Ejemplo 15 (15a): [(Z)-1-aminoetilideneamino] (2S,5'R)-7-cloro-1'-metoxi-5'-metil-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,6'-ciclohexene]-6-carboxilato (0.345 g) se disolvió en tolueno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 5 horas. El solvente se
25 destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (283 mg (rendimiento: 85%)) como un sólido blanco.

(15c)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 15 (15b): (2S,5'R)-7-cloro-3'-metoxi-5'-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (0.283 g) se disolvió en etanol (2 mL). A esto, se adicionó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.0518 g) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por tres horas.

[0168] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10-1/9 (V/V)] para obtener el compuesto de título (128 mg (rendimiento: 54%)) como un sólido blanco.

(Ejemplo 16)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

(16a)

(2S,5'R)-7-Cloro-4-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

El compuesto del Ejemplo 7 (7b): (2S,5'R)-7-cloro-3',4-dimetoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (2.3 g) se disolvió en una mezcla de solvente de tolueno (20 mL) y éter (40 mL). A esto, se adicionó yoduro de magnesio (1.52 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 5 horas. A la mezcla de reacción, se adicionó agua. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido 4 N clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se

purificó por cromatografía de columna de gel de sílice [solvente de elución: éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 (V/V)] para obtener el compuesto de título (1.7 g (rendimiento: 64%) como un sólido amarillo.

(16b)

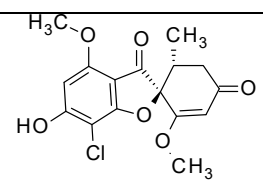
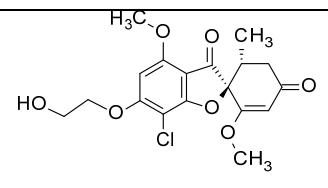
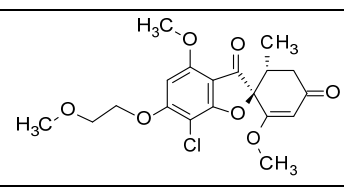
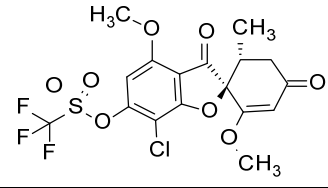
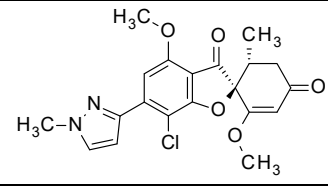
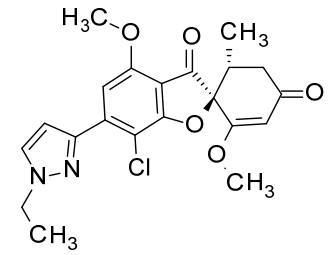
5 (2S,5'R)-7-Cloro-4-(2-hidroxietoxi)-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona

Se disolvió cloruro de paladio (0.45 mg) en agua (2 mL). A esto, se adicionó bromuro de tetrabutilamonio (10.3 mg) y carbonato de potasio (4.42 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 15 minutos. A la mezcla, se adicionó el compuesto
10 del Ejemplo 16 (16a): (2S,5'R)-7-cloro-4-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)espiro[benzofuran-2,4'-ciclohex-2-eno]-1',3-diona (50 mg) y orixano (28.1 mg). La mezcla se agitó a 60°C por 12 horas.

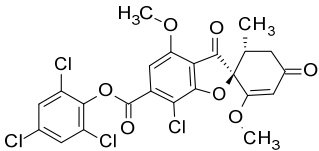
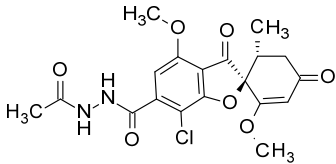
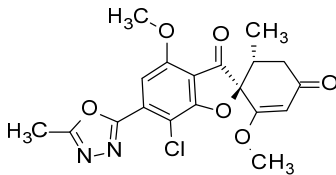
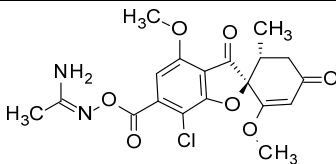
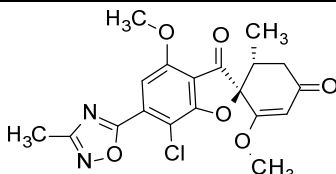
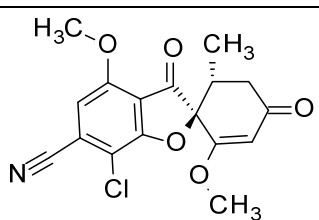
[0169] La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio
15 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa delgada [solvente de desarrollo: acetato de etilo] para obtener el compuesto de título (16 mg (rendimiento: 29%) como un sólido amarillo.

[0170] En las siguientes tablas, se muestra colectivamente las fórmulas
20 estructurales de los compuestos descritos en los Ejemplos y los datos fisicoquímicos de los mismos.

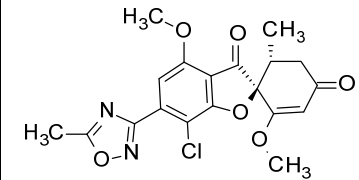
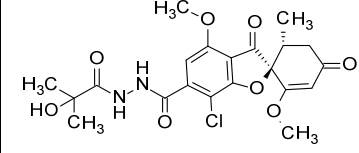
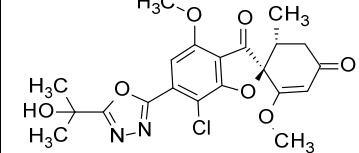
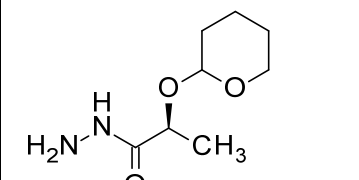
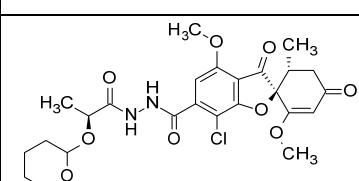
[Tabla 2]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
1(1a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 12.04(1H, brs), 6.28(1H, s), 5.59(1H, s), 3.81(3H, s), 3.63(3H, s), 2.83-2.73(1H, m), 2.68(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.34(1H, dd, J=16.6, 4.9Hz), 0.81(3H, d, J=6.8Hz).
1(1b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.15(1H, s), 5.55(1H, s), 4.28(2H, t, J=4.8Hz), 4.10-4.04(2H, m), 3.97(3H, s), 3.62(3H, s), 3.04(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.89-2.80(1H, m), 2.44(1H, dd, J=16.6, 4.9Hz), 2.10(1H, t, J=6.4Hz), 0.97(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:383 (M + H) $^+$
2		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.19(1H, s), 5.54(1H, s), 4.31(2H, t, J=4.4Hz), 3.95(3H, s), 3.85(2H, t, J=4.4Hz), 3.61(3H, s), 3.50(3H, s), 3.04(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.89-2.79(1H, m), 2.43(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 0.96(3H, d, J=6.8Hz). MS(ESI) m/z:397 (M + H) $^+$
3(3a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.54(1H, s), 5.58(1H, s), 3.99(3H, s), 3.65(3H, s), 2.97(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.93-2.81(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.1, 4.4Hz), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).
3(3b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.12(1H, s), 7.01(1H, d, J=2.4Hz), 5.57(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.63(3H, s), 3.05(1H, dd, J=16.6, 13.3Hz), 2.95-2.82(1H, m), 2.46(1H, dd, J=16.6, 4.3Hz), 0.99(3H, d, J=6.7Hz). MS(ESI) m/z:403 (M + H) $^+$
4		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.14(1H, s), 7.01(1H, d, J=2.4Hz), 5.57(1H, s), 4.29(2H, q, J=7.3Hz), 4.03(3H, s), 3.64(3H, s), 3.05(1H, dd, J=16.6, 13.3Hz), 2.94-2.83(1H, m), 2.47(1H, dd, J=16.6, 4.9Hz), 1.58(3H, t, J=7.3Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:417 (M + H) $^+$

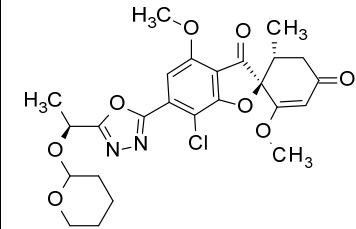
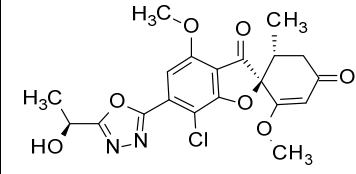
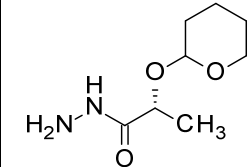
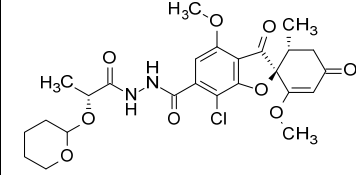
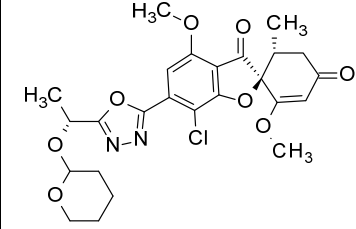
[Tabla 3]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
5(5a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=7.48(2\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.95\text{--}2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz})$.
5(5b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=9.00(1\text{H}, \text{brd}, J=5.4\text{Hz}), 8.59(1\text{H}, \text{brd}, J=5.4\text{Hz}), 6.88(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 2.99(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.92\text{--}2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.17(3\text{H}, \text{s}), 0.96(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz})$.
5(5c)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=7.23(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.05\text{--}2.97(1\text{H}, \text{m}), 2.95\text{--}2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.71(3\text{H}, \text{s}), 2.53\text{--}2.45(1\text{H}, \text{m}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz})$. MS(ESI) m/z:405 (M + H) $^+$.
6(6a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=6.96(1\text{H}, \text{s}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 5.03(2\text{H}, \text{brs}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93\text{--}2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 2.08(3\text{H}, \text{s}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz})$.
6(6b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=7.24(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.96\text{--}2.86(1\text{H}, \text{m}), 2.56(3\text{H}, \text{s}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz})$. MS(ESI) m/z:405 (M + H) $^+$
7(a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3):\delta(\text{ppm})=6.82(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 4.00(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 2.96(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.92\text{--}2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.49(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 3.9\text{Hz}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz})$.

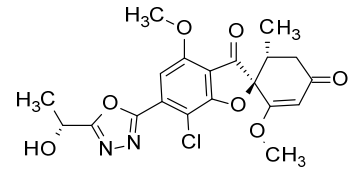
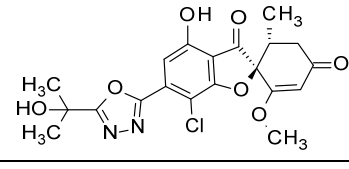
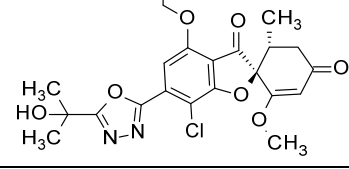
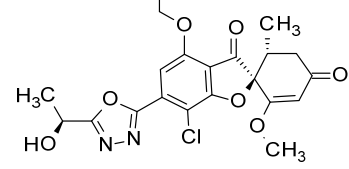
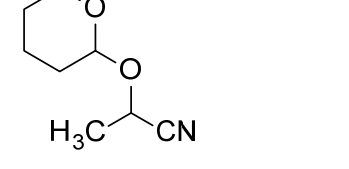
[Tabla 4]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
7(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.12(1H, s), 5.57(1H, s), 4.02(3H, s), 3.64(3H, s), 3.02(1H,dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.73(3H, s), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.00(3H, d, J=6.6Hz). MS(ESI) m/z:405 (M + H) ⁺
8(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 9.39(1H, brs), 8.83(1H, brs), 6.91(1H, s), 5.57(1H, s), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 2.43(1H, brs), 1.57 (6H, s), 0.97(3H, d, J=6.4Hz).
8(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.25 (1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.97-2.83(1H, m), 2.52(1H, m), 2.49(1H, dd, J=16.1, 4.4Hz), 1.81 (6H, s), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:449 (M + H) ⁺
9(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.65-4.60(1H, m), 4.35-4.28(1H, m), 3.92-3.81(3H, m), 3.55-3.46(1H, m), 1.90-1.72 (2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, J=6.8Hz), 1.41(0.9H, d, J=6.8Hz).
9(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 9.71(0.2H, d, J=6.8Hz), 9.18(0.8H, d, J=5.9Hz), 8.94(0.2H, d, J=6.4Hz), 8.90(0.8H, d, J=5.9Hz), 6.93(0.2H, s), 6.92(0.8H, s), 5.58(0.2H, s), 5.57(0.8H, s), 4.81-4.76(0.8H, m), 4.72-4.68(0.2H, m), 4.50-4.41(1H, m), 3.99(3H, s), 3.97-3.90(1H, m), 3.68-4.54(4H, m), 3.00(1H, dd, J=16.2, 13.2Hz), 2.93-2.84(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.2, 4.4Hz), 1.96-1.46 (9H, m), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).

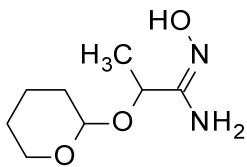
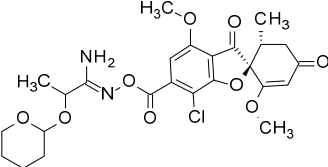
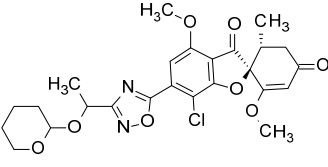
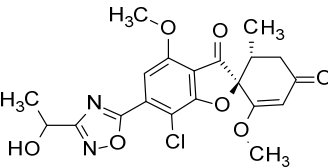
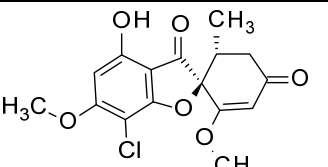
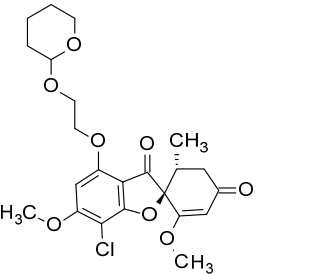
[Tabla 5]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
9(c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.26(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(0.8H, q, J=6.4Hz), 5.17(0.2H, q, J=6.4Hz), 4.93-4.89(0.2H, m), 4.85-4.80(0.8H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.8H, m), 3.88-3.81(0.2H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.57(0.8H,m), 3.50-3.42(0.2H, m), 3.01(1H, dd, J=16.2, 13.2Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, J=16.2, 4.4Hz), 1.92-1.80(1H, m), 1.78-1.69(5H, m), 1.68-1.50(3H, m), 1.00(3H, d, J=6.4Hz).
9(d)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quintet J=6.4Hz), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.55(1H, brs), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.78(3H, d, J=6.4Hz), 1.00(3H, d, J=6.8Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺
10(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.67-4.60(1H, m), 4.36-4.27(1H, m), 3.96-3.78(3H, m), 3.57-3.46(1H, m), 1.91-1.72 (2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, J=6.8Hz), 1.42(0.9H, d, J=6.8Hz).
10(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 9.72(0.3H, d, J=6.4Hz), 9.19(0.7H, d, J=6.4Hz), 9.00(0.3H, d, J=6.4Hz), 8.96(0.7H, d, J=6.4Hz), 6.93(0.3H, s), 6.92(0.7H, s), 5.57(1H, s), 4.83-4.76(0.7H, m), 4.74-4.67(0.3H, m), 4.52-4.40(1H, m), 4.07-3.88(4H, m), 3.71-3.53(4H, m), 3.06-2.82(2H, m), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.98-1.45 (9H, m), 0.97(3H, d, J=6.4Hz).
10(c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.30(0.7H, q, J=6.8Hz), 5.16(0.3H, q, J=6.8Hz), 4.93-4.89(0.3H, m), 4.85-4.80(0.7H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.7H, m), 3.89-3.81(0.3H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.56(0.7H, m), 3.50-3.41(0.3H, m), 3.05-2.85(2H, m), 2.53-2.45(1H, m), 1.93-1.46(9H, m), 0.99(3H, d, J=6.8Hz).

[Tabla 6]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
10(d)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quinteto J=6.8Hz), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H,dd, J=16.2, 13.2Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.56(1H, brs), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.78(3H, d, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.8Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺
11(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.28 (1H, s), 5.61(1H, s), 4.04(1H, s), 3.68(3H, s), 3.05-2.87(2H, m), 2.59-2.52(1H, m), 1.80(6H, s), 1.02(3H, d, J=6.4Hz).
11(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 4.31-4.23(2H, m), 3.64(3H, s), 3.02(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.56-2.42(2H, m), 1.81 (6H, s), 1.54(3H, t, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:463 (M + H) ⁺
12		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 5.31-5.21(1H, m), 4.32-4.22(2H, m), 3.64(3H, s), 3.03(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.96-2.85(1H, m), 2.52-2.44(2H, m), 1.78(3H, d, J=6.4Hz), 1.54(3H, t, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:449 (M + H) ⁺
13(13a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=4.93-4.86(1H, m), 4.65(1H, q, J=6.8Hz), 3.82-3.72(1H, m), 3.60-3.52(1H, m), 1.90-1.71(2H, m), 1.69-1.49(7H, m). ¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=4.81-4.77(1H, m), 4.39(1H, q, J=6.8Hz), 3.97(1H, td, J=11.7, 2.9Hz), 3.67-3.60(1H, m), 1.90-1.52(9H, m).

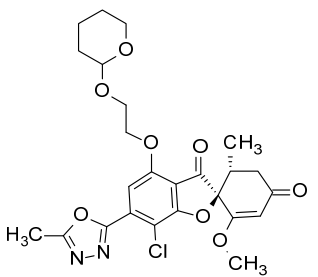
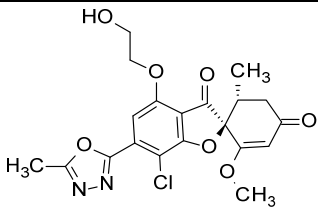
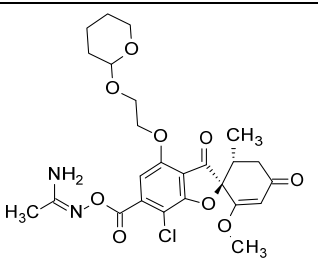
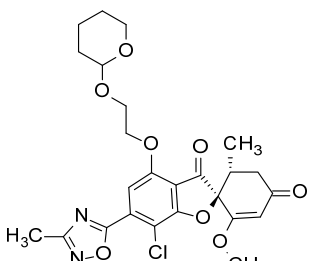
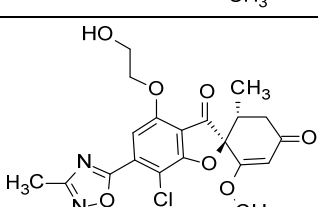
[Tabla 7]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
13(13b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=7.70(1H, brs), 4.70 (2H, brs), 4.63-4.58(1H, m), 4.36(1H, q, J=6.8Hz), 3.93-3.83(1H, m), 3.56-3.48(1H, m), 1.90-1.78(1H, m), 1.75-1.66(1H, m), 1.63-1.49(4H, m), 1.44(3H, d, J=6.8Hz).
13(13c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=6.97(1H, s), 5.57(1H, s), 5.21(2H, brs), 4.78-4.61(2H, m), 4.00(3H, s), 3.94-3.85(1H, m), 3.63(3H, s), 3.59-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.90-1.79(1H, m), 1.78-1.69(1H, m), 1.63-1.49(7H, m), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).
13(13d)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.23(1H, q, J=6.8Hz), 4.79-4.70(1H, m), 4.05(3H, s), 3.99-3.92(1H, m), 3.63(3H, s), 3.62-3.56(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.94-1.83(1H, m), 1.78-1.50(8H, m), 0.99(3H, d, J=6.8Hz).
13(13e)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 5.17(1H, quinteto, J=6.8Hz), 4.06(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.96-2.85(1H, m), 2.50(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 2.48-2.43(1H, m), 1.73(3H, d, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺ .
14(14a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)=7.76(1H, brs), 6.19(1H, s), 5.57(1H, s), 3.98(3H, s), 3.66(3H, s), 3.00-2.82(2H, m), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 0.99(3H, d, J=6.4Hz).
14(14b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 6.26(1H, s), 5.54(1H, s), 4.75-4.69(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.15-4.08(1H, m), 4.00(3H, s), 3.96-3.85(2H, m), 3.62(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.03(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.89-2.79(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.88-1.68(2H, m), 1.62-1.45(4H, m), 0.96(3H, d, J=6.8Hz).

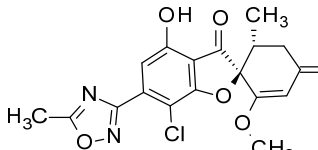
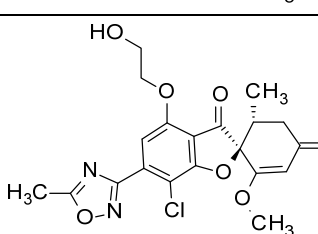
[Tabla 8]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
14(14c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 6.30(1H, s), 5.54(1H, s), 4.78-4.71(1H, m), 4.30-4.21(2H, m), 4.12-4.04(1H, m), 3.95-3.84(2H, m), 3.63(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.04(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.88-2.77(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.85-1.47(6H, m), 0.97(3H, d, J=6.8Hz).
14(14d)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 6.67(1H, s), 5.57(1H, s), 4.75-4.70(1H, m), 4.37-4.28(2H, m), 4.15-4.07(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.51(1H, m), 3.01-2.93(1H, m), 2.92-2.81(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.84-1.68(2H, m), 1.65-1.46(4H, m), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).
14(14e)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.47(2H, s), 7.32(1H, s), 5.58(1H, s), 4.76-4.72(1H, m), 4.44-4.36(2H, m), 4.17-4.07(1H, m), 3.96-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.49(1H, m), 3.04-2.96(1H, m), 2.95-2.86(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.83-1.67(2H, m), 1.64-1.44(4H, m), 0.99(3H, d, J=6.8Hz).
14(14f)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 8.97-8.86(1H, m), 8.45-8.32(1H, m), 6.96(1H, s), 5.56(1H, s), 4.77-4.70(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.05(1H, m), 3.94-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.1, 13.6Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, J=16.6, 3.9Hz), 2.16(3H, s), 1.87-1.67(2H, m), 1.64-1.46(4H, m), 0.97(3H, d, J=6.8Hz).

[Tabla 9]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
14(14g)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.29(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.43-4.33(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.85(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.01(1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.70(3H, s), 2.52-2.44(1H, m), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, J=6.4Hz).
14(14h)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.23(2H, m), 4.10-3.96(2H, m), 3.65(3H, s), 3.04-2.85(2H, m), 2.71(3H, s), 2.60-2.46(2H, m), 1.00(3H, d, J=6.8Hz). MS(ESI) m/z:435(M + H) ⁺
15(15a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.04(1H, s), 5.56(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.06(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, J=16.6, 3.2Hz), 2.08(3H, s), 1.85-1.67(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.97(3H, d, J=6.4Hz).
15(15b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.33(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.45-4.34(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.83(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.95-2.86(1H, m), 2.54(3H, s), 2.48(1H, dd, J=16.1, 3.2Hz), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, J=6.4Hz).
15(15c)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.25(2H, m), 4.09-3.98(2H, m), 3.65(3H, s), 2.99(1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.96-2.87(1H, m), 2.55(3H, s), 2.54 (1H, d, J=6.4Hz), 2.50(1H, dd, J=16.1, 3.9Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺

[Tabla 10]

Ejemplo No.	Fórmula estructural	Datos fisicoquímicos
16(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.72(1H, brs), 7.16 (1H, s), 5.60(1H, s), 3.68(3H, s), 3.10-2.85(2H, m), 2.72(3H, s), 2.59-2.43(1H, m), 1.01(3H, d, J=6.4Hz).
16(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.15(1H, s), 5.58(1H, s), 4.38-4.23(2H, m), 4.15-3.95(2H, m), 3.66(3H, s), 3.08-2.85(2H, m), 2.74(3H, s), 2.49(1H, dd, J=16.1, 3.9Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺