

DERIVADO DE ISOXAZOL COMO INHIBIDOR DE ISOCITRATO**DESHIDROGENASA 1 MUTANTE**Campo Técnico

La presente invención se relaciona a un compuesto y
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene
excelente actividad inhibidora contra isocitrato deshidrogenasa
1 mutante (después en la presente, también referida como
"IDH1").

Técnica Antecedente

10 Las isocitrato deshidrogenasas (IDHs) son un grupo de
enzimas que convierten isocitrato a 2-oxoglutarato (α -
cetoglutarato). Este grupo de enzimas se divide además en
isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD⁺ (EC 1.1.1.41) e
isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP⁺ (EC 1.1.1.42).

15 La proteína IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1
(NADP⁺), soluble) y la proteína IDH2 (isocitrato deshidrogenasa
2 (NADP⁺), mitocondrial) son enzimas que se clasifican en las
isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP⁺ (EC 1.1.1.42).
Las mutaciones del gen IDH1 o mutaciones del gen IDH2 se han
20 encontrado en varios cánceres. Ejemplos específicos de los
mismos pueden incluir glioma y glioblastoma, leucemia mieloide
aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo,
linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma,
cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo,
25 linfoma linfoblástico de célula B, melanoma maligno, cáncer de

próstata, cáncer colorrectal y cáncer tiroideo (Referencias no de Patente 1 a 16).

También, una gran mayoría de pacientes con enfermedad de Ollier o síndrome de Maffucci frecuentemente que tienen
5 condrosarcoma se han reportado que retienen naturalmente una mutación del gen IDH1 de mosaico o mutación del gen IDH2 (Referencias no de Patente 8 y 9).

Las características comunes en varios reportes de literatura son que las mutaciones del gen en IDH1 y IDH2 son
10 mutaciones puntuales y los sitios de mutación se enfocan en aminoácidos importantes para las reacciones enzimáticas o aminoácidos cercanos a las mismas. Particularmente, una mutación para sustituir arginina en la posición 132 (después en la presente, indicado como R132) de la proteína IDH1 por otro
15 aminoácido tiene en cuenta una gran mayoría de las mutaciones del gen IDH1. Como un ejemplo, una mutación para convertir arginina en la posición 132 a histidina (indicada como R132H) o una mutación para convertir esta arginina a citosina (R132C), leucina (R132L), serina (R132S), glicina (R132G), valina
20 (R132V), o los similares se ha encontrado que ocurre frecuentemente. Además, se conocen casos donde una mutación ocurre en G97, R100, H133, A134, o los similares. Las mutaciones del gen IDH2 son en la mayoría mutaciones para convertir R140 o R172 a otro aminoácido. Por ejemplo, se conoce
25 la mutación R140Q o mutación R172K o R172S. Una gran mayoría de

casos de mutación también indica que uno de los alelos reside en una forma tipo silvestre. Tales características de las mutaciones sugieren que el gen IDH1 mutado y el gen IDH2 mutado funcionan como mutaciones de activación.

5 A partir del análisis funcional de la proteína IDH1R132H, se ha reportado que la proteína IDH1R132H tiene actividad enzimática totalmente diferente de esa de IDH1 tipo silvestre, es decir, tiene la actividad de convertir 2-oxoglutarato y NADPH a D-2-hidroxiglutarato (después en la
10 presente referido como 2-HG) y NADP⁺ (Referencia No de Patente 17). Se ha producido 2-HG a una alta concentración en células de glioma o leucemia mieloide aguda o células cultivadas que tienen una mutación tales como R132H, R132S, R132C, R132G, o G97D de IDH1, o R140Q o R172K de IDH2. También se han hecho
15 reportes similares como a otras mutaciones IDH1 (Referencias no de Patente 18 a 20). A partir de estos reportes, la posibilidad es sugerida de que la proteína IDH1 mutante expresada en un tumor influencia las propiedades del tumor por la vía de 2-HG producida por la actividad enzimática diferente de aquella de
20 IDH tipo silvestre.

Se ha mostrado que las células TF-1 de la línea celular de leucemia mieloide aguda causadas para expresar IDH1R132H pueden crecer aún en un medio libre de GM-CSF (factor de estimulación de colonia de macrófago de granulocitos).
25 También se ha mostrado que las células TF-1 que expresan

IDH1R132H se impiden de la diferenciación en los eritrocitos a través de la eritropoyetina (Referencia No de Patente 21). A partir de tales reportes, se sugiere que los tumores se inducen por la función de la proteína IDH1 mutante que tiene
5 propiedades tales como crecimiento aumentado o diferenciación suprimida.

En pacientes con la enfermedad de Ollier o síndrome de Maffucci mencionados en lo anterior también, una alta concentración de 2-HG se detecta según se informa. También hay
10 un informe que indica que las mutaciones del IDH1 se detectaron en algunos pacientes con aciduria de D-2-hidroxiglutarico (Referencia No de Patente 22). De esta manera, 2-HG producida por la proteína IDH mutante también parece contribuir a las condiciones patológicas de estas enfermedades.

15 Contra este contexto, los fármacos que inhiben la actividad de la proteína IDH1 mutante se han esperado que sean útiles como fármacos terapéuticos que actúan específicamente en enfermedades relacionadas a las mutaciones IDH1, tales como cánceres.

20 Los derivados de amida (Referencias de Patente 6, 7, y 8), compuestos bicíclicos (Referencia de Patente 9), derivados de aminopiridina (Referencias de Patente 10 y 11), derivados de aminopirimidina (Referencia de Patente 12), y los similares se han reportado como compuestos que inhiben la
25 actividad de la proteína IDH1 mutante.

Sin embargo, todavía hay una demanda para el desarrollo de un compuesto con una estructura novedosa que tenga excelente actividad inhibidora contra la proteína IDH1 mutante.

5 Lista de Referencias

Referencias de Patente

Referencia de Patente 1: US3336307

Referencia de Patente 2: WO1994/010145

Referencia de Patente 3: WO1994/024095

10 Referencia de Patente 4: GB2284600

Referencia de Patente 5: WO2004/072051

Referencia de Patente 6: WO2012/009678

Referencia de Patente 7: WO2013/107291

Referencia de Patente 8: WO2013/107405

15 Referencia de Patente 9: WO2012/173682

Referencia de Patente 10: WO2012/171506

Referencia de Patente 11: WO2012/171337

Referencia de Patente 12: WO2013/046136

Referencias no de Patente

20 Referencia No de Patente 1: H. Yang y colaboradores, Clin Cancer Res 18 (2012) 5562-5571.

Referencia No de Patente 2: D.W. Parsons y colaboradores, Science 321 (2008) 1807-1812.

Referencia No de Patente 3: H. Yan y colaboradores, N Engl J
25 Med 360 (2009) 765-773.

Referencia No de Patente 4: E.R. Mardis y colaboradores, N Engl J Med 361 (2009) 1058-1066.

Referencia No de Patente 5: P. Paschka y colaboradores, J Clin Oncol 28 (2010) 3636-3643.

5 Referencia No de Patente 6: O. Kosmider y colaboradores, Leukemia 24 (2010) 1094-1096.

Referencia No de Patente 7: A. Tefferi y colaboradores, Leukemia 24 (2010) 1302-1309.

Referencia No de Patente 8: T.C. Pansuriya y colaboradores, Nat
10 Genet 43 (2011) 1256-1261.

Referencia No de Patente 9: M.F. Amary y colaboradores, Nat Genet 43 (2011) 1262-1265.

Referencia No de Patente 10: D.R. Borger y colaboradores, Oncologist 17 (2012) 72-79.

15 Referencia No de Patente 11: T. Shibata y colaboradores, Am J Pathol 178 (2011) 1395-1402.

Referencia No de Patente 12: M.R. Kang y colaboradores, Int J Cáncer 125 (2009) 353-355.

Referencia No de Patente 13: T. Sjoblom y colaboradores,
20 Science 314 (2006) 268-274.

Referencia No de Patente 14: J.P. Hemerly y colaboradores, Eur J Endocrinol 163 (2010) 747-755.

Referencia No de Patente 15: R.A. Cairns y colaboradores, Blood 119 (2012) 1901-1903.

25 Referencia No de Patente 16: X. Liu y colaboradores, Cancer Med

(2013) 803-814.

Referencia No de Patente 17: L. Dang y colaboradores, Nature 462 (2009) 739-744.

Referencia No de Patente 18: P.S. Ward y colaboradores, Cancer
5 Cell 17 (2010) 225-234.

Referencia No de Patente 19: S. Gross y colaboradores, J Exp Med 207 (2010) 339-344.

Referencia No de Patente 20: P.S. Ward y colaboradores, Oncogene 31 (2012) 2491-2498.

10 Referencia No de Patente 21: J.A. Losman y colaboradores, Science 339 (2013) 1621-1625.

Referencia No de Patente 22: L.E. Vissers y colaboradores, Ana J Med Genet A 155A (2011) 2609-2616.

Breve Descripción de la Invención

15 Problema Técnico

La presente invención se ha hecho en vista de estas circunstancias, y un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una estructura novedosa que tenga excelente actividad inhibidora contra la proteína IDH1 mutante.

20 Solución al Problema

Para lograr el objetivo, los presentes inventores han sintetizado compuestos que tienen varias estructuras y probado su actividad inhibidora contra la proteína IDH1 mutante. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que un
25 compuesto particular que tiene una estructura de isoxazol tiene

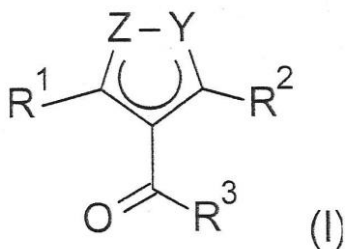
excelente actividad inhibidora contra la proteína IDH1 mutante e inhibe la producción de 2-HG por esta proteína, mientras que el compuesto también es capaz de inhibir efectivamente el crecimiento de varios tumores que expresan la proteína. En la base de estos hallazgos, la presente invención se ha completado.

De esta manera, la presente invención se relaciona a un compuesto que tiene una estructura de isoxazol y tiene actividad inhibidora contra la proteína IDH1 mutante, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uso del mismo y más específicamente proporciona lo siguiente:

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]

15



en donde

20

Z-Y representa N-O u O-N;

R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo A, o un grupo piridilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo A;

25

R^2 representa $-NR^{21}R^{22}$, un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo B, un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes
 5 independientemente seleccionados del siguiente grupo C, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, en donde el grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros
 10 opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo C, y

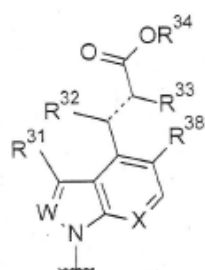
una estructura puenteada se enlaza opcionalmente dentro del anillo heterocíclico, o un anillo cicloalquilo de C_3 a C_6 se enlaza opcionalmente en el anillo heterocíclico por la
 15 vía de un enlace espiro;

R^{21} y R^{22} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 a C_6 , o $-C(=O)R^{23}$;

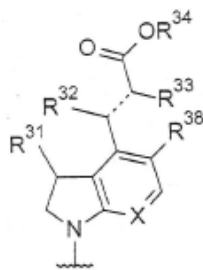
R^{23} representa un grupo alquenilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinilo de C_2 a C_6 ;

20 R^3 representa cualquiera de las siguientes fórmulas (II) a (IV):

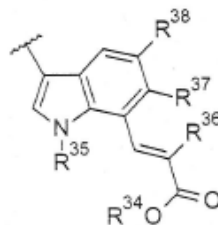
[Fórmula 2]



(II)



(III)



(IV)

en donde

R³¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆,
 10 o un grupo alquilcarbonilo de C₁ a C₆,

R³² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆, o

R³¹ y R³² opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclohexano,

15 R³³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆, o

R³² y R³³ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclopropano,

20 R³⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

R³⁵ representa un grupo alquilo de C₁ a C₆,

R³⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

25 R³⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆, o

R^{36} y R^{37} opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de benceno,

R^{38} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 X representa un átomo de nitrógeno o CH,

W representa un átomo de nitrógeno o CH, y

la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble;

el grupo A consiste de un átomo de halógeno, un grupo
10 alquilo de C_1 a C_6 y un alcoxi de C_1 a C_6 ;

el grupo B consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1 a C_6 , un grupo alquilamino de C_1 a C_6 , y un grupo di-alquilamino de C_1 a C_6 ,

el grupo C consiste de un grupo alquenilo de C_2 a C_6 ,
15 un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo D, un grupo alcoxi de C_1 a C_6 , $-NR^{211}R^{212}$, $-C(=O)R^{213}$, y $-SO_2R^{213}$;

20 R^{211} y R^{212} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 ;

R^{213} representa un grupo alquenilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinilo de C_2 a C_6 ; y

el grupo D consiste de un grupo amino, un grupo
25 alcoxi de C_1 a C_6 , un grupo di-alquilamino de C_1 a C_6 , un grupo

oxo y un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆.

[2] Un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente que
5 tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo A.

[3] Un compuesto de acuerdo con [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), R² representa un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente que
10 tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo B, o un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, en donde

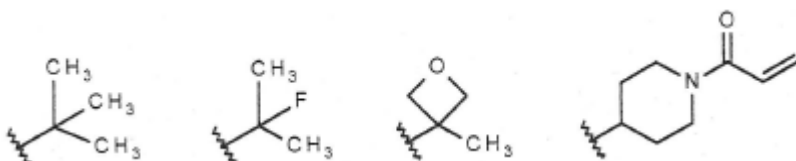
15 el grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C.

[4] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 en donde en la fórmula (I),

R² representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

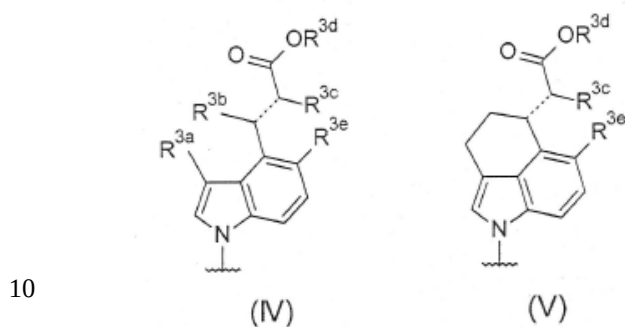
[Fórmula 3]



[5] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I),

R^3 representa las siguientes fórmulas (IV) o (V):

5 [Fórmula 4]



en donde

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

15

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 ,

R^{3c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 ,

20 R^{3d} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 ,

R^{3e} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble.

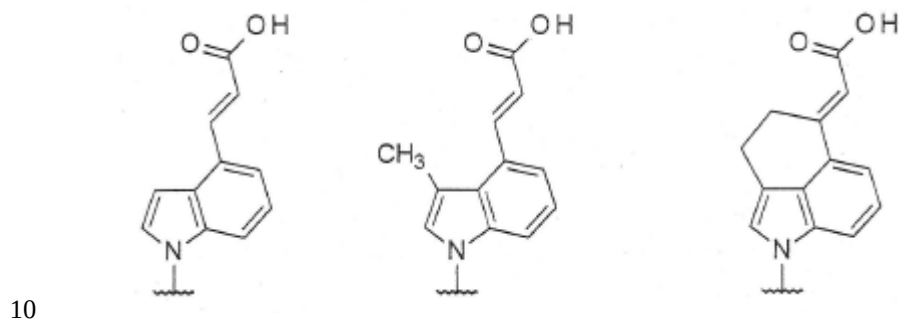
25 [6] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de

[1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde en la fórmula (I),

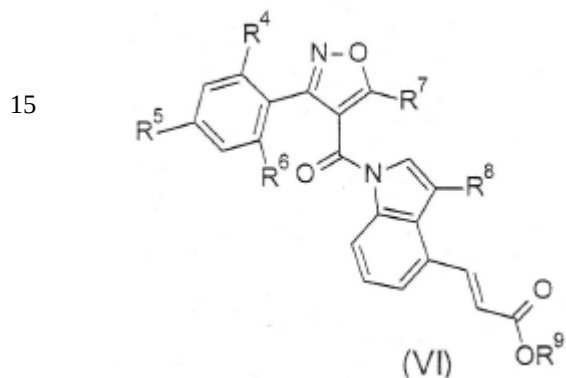
R^3 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

5 [Fórmula 5]



[7] Un compuesto representado por la fórmula general VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 6]



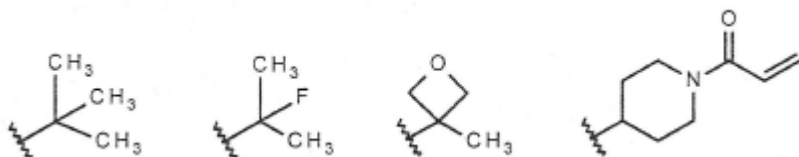
20 en donde

R^4 , R^5 , y R^6 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^7 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 7]

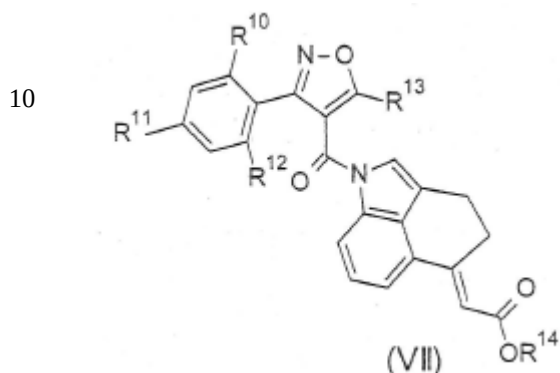
25



R^8 y R^9 cada uno independientemente representa un
 5 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 .

[8] Un compuesto representado por la fórmula general
 VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 8]

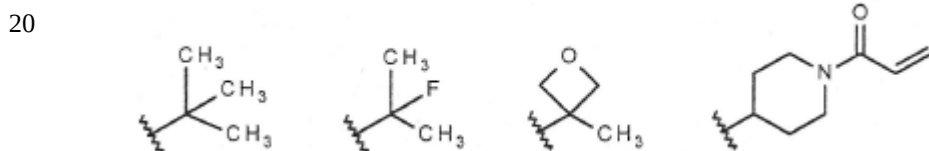


15 en donde

R^{10} , R^{11} , y R^{12} cada uno independientemente representa
 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^{13} representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 9]



y

R^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 25 alquilo de C_1 a C_6 .

[9] Un compuesto seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

ácido (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-
5 enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-
10 enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico
15

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico
20

ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-
25

benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

5 ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3,4-dihidrobzeno-[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico.

[10] ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[11] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico.

15 [12] ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[13] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico.

[14] Un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 mutante que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como
25 un ingrediente activo.

[15] Un inhibidor de producción de D-2-hidroxiglutarato que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

5 [16] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[17] Un agente antitumoral contra un tumor que tiene
10 una mutación del gen de isocitrato deshidrogenasa 1, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[18] El agente antitumoral de acuerdo con [17], en
15 donde el tumor es tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico de célula B,
20 melanoma maligno, cáncer de próstata, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides.

[19] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar un tumor que tiene una mutación
25 del gen de isocitrato deshidrogenasa 1.

[20] El compuesto de acuerdo con [19] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el tumor es tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de
5 célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico de célula B, melanoma maligno, cáncer de próstata, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides.

[21] Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de
10 [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor que tiene una mutación del gen de isocitrato deshidrogenasa 1.

[22] Uso de acuerdo con [21], en donde el tumor es
15 tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico de célula B, melanoma maligno, cáncer de
20 próstata, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides.

[23] Un método para tratar un tumor que tiene una mutación del gen de isocitrato deshidrogenasa 1, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 [24] un método para tratamiento de acuerdo con [23],

en donde el tumor es tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor
5 neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico de célula B, melanoma maligno, cáncer de próstata, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides.

Los compuestos que tienen una estructura de isoxazol se han reportado hasta ahora como agentes anti-inflamatorios
10 (Referencia de Patente 1), ligandos del subtipo de receptor de dopamina (Referencia de Patente 2), inmunosupresores (Referencia de Patente 3), herbicidas (Referencia de Patente 4), o inhibidores de proteína golpe de calor (Referencia de Patente 5). Sin embargo, tal compuesto que inhibe la actividad
15 de la proteína IDH mutante no se había reportado todavía.

Efectos Ventajosos de la Invención

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto inhibidor de activad fuerte en la proteína IDH1 mutante y de esta manera
20 puede inhibir la producción de 2-HG en células que expresan la proteína y suprimir el crecimiento de las mismas. Puesto que las mutaciones en la proteína IDH1 se han encontrado en varios tumores, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente útil
25 como un agente antitumoral.

Breve Descripción de los Dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es una gráfica que muestra los resultados para medir la actividad inhibidora de la producción de 2-HG de los compuestos de la presente invención en modelos de ratón con leucemia mieloide aguda (AML) que portan 4 genes incluyendo IDH1R132H. La Figura 1A muestra las concentraciones de 2-HG en plasma, y la Figura 1B muestra los niveles de 2-HG en células de médula ósea.

[Figura 2] La Figura 2 es una gráfica que muestra los resultados para medir la actividad antitumoral de los compuestos de la presente invención en modelos de ratón con leucemia mieloide aguda (AML) que portan 4 genes incluyendo IDH1R132H. La Figura 2A muestra la proporción de células AML de EGFP-positivas en células de médula ósea, y la Figura 2B muestra la proporción de células AML de EGFP-positivas en células de sangre periférica. También se muestra la media $\pm$ dispersión.

[Figura 3] La Figura 3 es una gráfica que muestra los resultados para medir la actividad antitumoral de los compuestos de la presente invención en modelos de ratón A1074-transplantados con glioblastoma mutante de IDH1/R132H. Se muestran la media y desviación estándar de los volúmenes tumorales de cada grupo en esta prueba.

[Figura 4] La Figura 4 es una gráfica que muestra los resultados para medir la actividad antitumoral de los

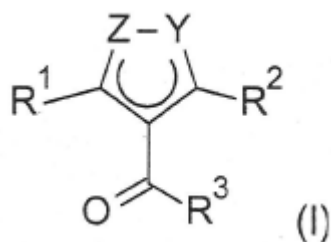
compuestos de la presente invención en modelos de ratón A1074-trasplantados con glioblastoma mutante de IDH1/R132H. Se muestran los pesos tumorales después de la administración de alimentación mezclada durante 4 semanas.

5 Descripción de las Modalidades

La presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 10]

10



En la fórmula, Z-Y representa N-O u O-N.

15

En la fórmula, R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo A dado enseguida, o un grupo piridilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo A dado enseguida. R^1 es de preferencia un grupo fenilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo A dado enseguida.

20

El grupo A consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 a C_6 , y un grupo alcoxi de C_1 a C_6 .

25

En la presente invención, un "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un

átomo de yodo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C₁ a C₆" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y un grupo 4-metilpentilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C₁ a C₆" se refiere a un grupo en el cual un grupo oxi se enlaza al grupo alquilo de C₁-C₆ mencionado en lo anterior. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, hexiloxi y un grupo isohexiloxi.

En la fórmula, R² representa -NR²¹R²², un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo B dado enseguida, un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆ opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en

el anillo.

En este contexto, R^{21} y R^{22} en " $-NR^{21}R^{22}$ " cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 a C_6 , o $-C(=O)R^{23}$. R^{23} representa un grupo alquenoilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinoilo de C_2 a C_6 . El "grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros" opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida, y una estructura puenteada se enlaza opcionalmente dentro el anillo heterocíclico, o un cicloalquilo de C_3 a C_6 se enlaza opcionalmente en el anillo heterocíclico por la vía de un enlace espiro.

El grupo B consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_1 a C_6 , un grupo alquilamino de C_1 a C_6 y un grupo di-alquilamino de C_1 a C_6 .

El grupo C consiste de un grupo alquenoilo de C_2 a C_6 , un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo D dado enseguida, un grupo alcoxi de C_1 a C_6 , $-NR^{211}R^{212}$, $-C(=O)R^{213}$ y $-SO_2R^{213}$.

En este contexto, R^{211} y R^{212} en " $-NR^{211}R^{212}$ " cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 . R^{213} en " $-C(=O)R^{213}$ " o " $-SO_2R^{213}$ " representa un grupo alquenoilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinoilo de C_2 a C_6 .

El grupo D consiste de un grupo amino, un grupo

alcoxi de C₁ a C₆, un grupo di-alquilamino de C₁ a C₆, un grupo oxo y un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C₃ a C₆" es un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, un "grupo alquilamino de C₁ a C₆" significa un grupo en el cual un grupo amino es sustituido por un grupo alquilo de C₁ a C₆ mencionado en lo anterior. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo s-butilamino, un grupo t-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-etilpropilamino, un grupo hexilamino y un grupo isohexilamino.

En la presente invención, un "grupo di-alquilamino de C₁ a C₆" significa un grupo en el cual un grupo amino es sustituido por dos idénticos o diferentes grupos alquilo de C₁ a C₆ mencionados en lo anterior. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo dineopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butil-N-metilamino, un grupo

N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butil-N-etilamino y un grupo N-etil-N-isopentilamino.

En la presente invención, un "grupo alquenoilo de C₂ a C₆" se refiere a un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un enlace doble en la molécula. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo y un grupo isopropenilo.

En la presente invención, un "grupo alquinoilo de C₂ a C₆" se refiere a un grupo alquinoilo de C₂-C₆ lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un enlace triple en la molécula. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo etinilo, un grupo prop-1-inilo, un grupo prop-2-inilo y un grupo but-3-inilo.

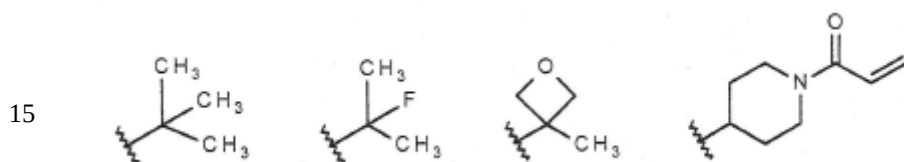
En la presente invención, un "grupo heterocíclico" significa un grupo derivado de un compuesto aromático o alifático monocíclico que contiene 1 o 2 átomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, además de carbono como átomos que constituyen el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo oxetanilo, un grupo azetidino, un

grupo tetrahydrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo y un grupo piperazinilo.

5 R^2 es de preferencia un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo B, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno y
10 un átomo de oxígeno en el anillo.

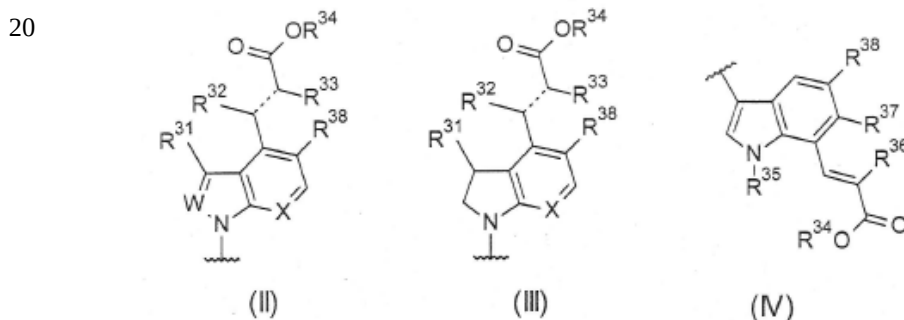
R^2 más de preferencia representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 11]



En la fórmula, R^3 representa cualquiera de las siguientes fórmulas (II) a (IV):

[Fórmula 12]



25 En estas fórmulas, R^{31} representa un átomo de

hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆ o un grupo alquilcarbonilo de C₁ a C₆,

R³² representa un átomo de hidrógeno o un grupo
5 alquilo de C₁ a C₆, o

R³¹ y R³² opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclohexano,

R³³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆, o

10 R³² y R³³ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclopropano,

R³⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

R³⁵ representa un grupo alquilo de C₁ a C₆,

15 R³⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

R³⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆, o

R³⁶ y R³⁷ opcionalmente de manera conjunta forman un
20 anillo de benceno,

R³⁸ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

X representa un átomo de nitrógeno o CH,

W representa un átomo de nitrógeno o CH, y

25 la línea discontinua representa un enlace individual

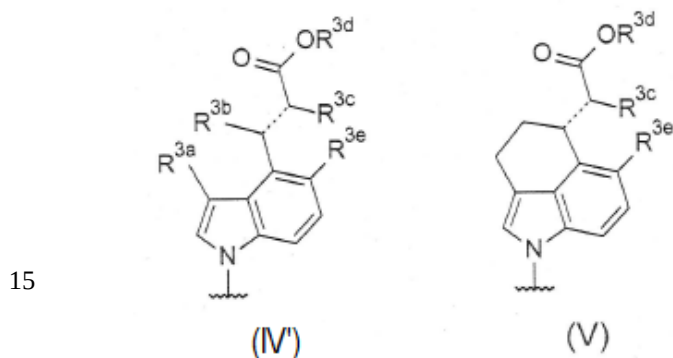
o un enlace doble.

En la presente invención, un "grupo alquilcarbonilo de C₁ a C₆" se refiere a un grupo en el cual un grupo carbonilo se enlaza al grupo alquilo de C₁-C₆ mencionado en lo anterior.

5 Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo y un grupo isopropilcarbonilo.

R³ de preferencia representa la siguiente fórmula o (V) :

10 [Fórmula 13]



En las fórmulas (IV') y (V),

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de
20 halógeno,

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

R^{3c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆,

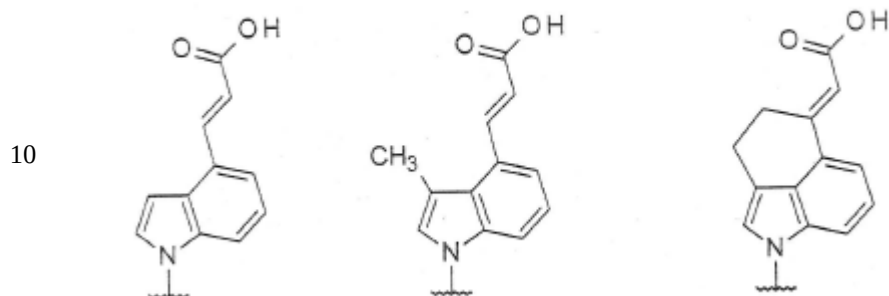
25 R^{3d} representa un átomo de hidrógeno o un grupo

alquilo de C₁ a C₆,

R^{3e} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble.

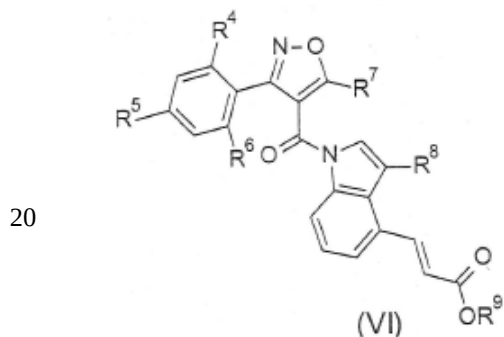
5 R³ más de preferencia representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 14]



El compuesto representado por la fórmula general I es más de preferencia un compuesto representado por la siguiente
15 fórmula general (VI) o (VII):

[Fórmula 15]

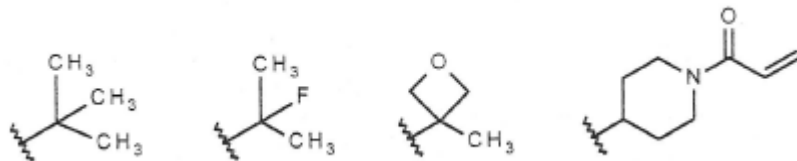


en donde

R⁴, R⁵, y R⁶ cada uno independientemente representa un
25 átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^7 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

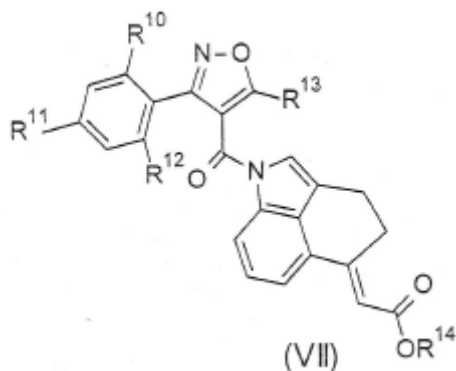
[Fórmula 16]



5

y R^8 y R^9 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 ; y

[Fórmula 17]



10

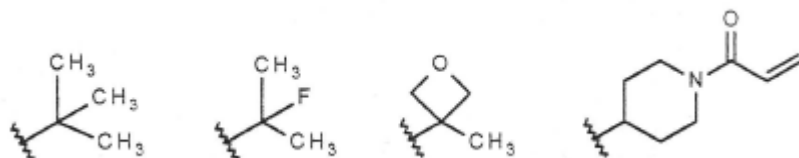
15

en donde

R^{10} , R^{11} , y R^{12} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^{13} representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 18]



20

y R^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 .

25

Un compuesto representado por la fórmula general (I)

es particularmente de preferencia cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:

ácido (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

5 ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenczo[cd]-indol-5(1H)-iliden]etanoico.

El compuesto de la presente invención es mucho más de preferencia ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las formas preferidas de 15 las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son sales de ter-butilamina (sales de t-butilamina).

En la presente invención, una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que no tiene toxicidad significativa y se puede utilizar en una composición 20 farmacéutica. Un compuesto de la presente invención puede formar una sal a través de la reacción con un ácido cuando tiene un grupo básico o a través de la reacción con una base cuando tiene un grupo ácido. Ejemplos de una sal basada en un grupo básico puede incluir, pero no están limitados a: 25 hidrohaluros tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato

y yodhidrato; sales ácido inorgánico tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alquilsulfonatos de C₁-C₆ tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y carboxilatos tales como acetato, oxalato, tartrato y maleato.

Por otra parte, ejemplos de una sal basada en un grupo ácido puede incluir, pero no están limitados a: sales de metal que incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio y sal de magnesio, y otras tales como sal de aluminio y sal de hierro; sales de amina que incluyen sales tal como sal de amonio, y sales orgánicas tales como sal de t-butilamina, sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaina, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

El compuesto de la presente invención o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se deja en el aire o se recristaliza, puede incorporar una molécula de agua para formar un hidrato. Tal hidrato también se incluye en una sal de la presente invención.

5 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se deja en un solvente o se recristaliza, puede absorber una cierta clase de solvente para formar un solvato. Tal solvato también se incluye en una sal de la presente invención.

10 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo abarca todos los isómeros (diastereómeros, isómeros ópticos, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, etc.).

 Para el compuesto de la presente invención, estos
15 isómeros y mezclas de estos isómeros todos se representan por una fórmula individual. De esta manera, la presente invención incluye todos de estos isómeros y aun mezclas de estos isómeros en relaciones arbitrarias.

 La presente invención también proporciona un
20 inhibidor IDH1 mutante que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. En la presente invención, los ejemplos de la mutación en la "IDH1 mutante" incluyen, pero no están limitados a, mutaciones de arginina a la posición 132
25 (después en la presente referido como R132), mutaciones de G97,

mutaciones de R100, mutaciones de H133 y mutaciones de A134 en IDH1. Ejemplos de las mutaciones de R132 incluyen, pero no están limitados a, una mutación a histidina (R132H), una mutación a citosina (R132C), una mutación a leucina (R132L),
5 una mutación a serina (R132S), una mutación a glicina (R132G) y una mutación a valina (R132V). El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente adecuado como un inhibidor de un mutante R132 de IDH1.

10 La secuencia de aminoácido típica de IDH1 tipo silvestre derivada de humano se describe en NP_005887.2 de GenBank o 075874 de UniprotKB.

La IDH1 mutante particular se ha encontrado que tiene la actividad enzimática de convertir 2-oxoglutarato y NADPH a
15 2-HG y NADP+, la cual no se posee por IDH1 tipo silvestre, y la producción de 2-HG a una alta concentración se ha confirmado en células que tienen una mutación IDH1 particular (Referencias no de Patente 17 a 20). En los presentes Ejemplos de Prueba (Ejemplos de Prueba 1, 2, 3 y 5), el compuesto de la presente
20 invención se ha encontrado que inhibe la producción de 2-HG al inhibir la actividad enzimática. De esta manera, la presente invención proporciona un inhibidor de producción 2-HG que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente
25 activo.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar como un composición farmacéutica y también se puede preparar como un reactivo para el propósito de investigación.

5 El compuesto de la presente invención también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. Ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). El compuesto puede ser
10 radiomarcado, por ejemplo, con un radioisótopo tal como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). El compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente
15 formador de imagen de diagnóstico *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención se incluyen en el alcance de la presente invención, con respecto a que son radioactivas o no.

Las mutaciones del gen IDH1 o mutaciones del gen IDH2
20 se han encontrado en pacientes con cánceres tales como tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico
25 de célula B, melanoma maligno, cáncer de próstata, cáncer

colorrectal y cáncer de tiroides, o con enfermedad de Ollier o síndrome de Maffucci (Referencias no de Patente 1 a 16). En los presentes Ejemplos de Prueba (Ejemplos de Prueba 4 y 7), el compuesto de la presente invención se ha encontrado que inhibe el crecimiento de varias células tumorales. De esta manera, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo puede dirigirse, por ejemplo, a estas enfermedades y es particularmente adecuado como un agente antitumoral.

La presencia de una mutación del gen IDH1 se puede confirmar en tejidos de prueba (recolectados, por ejemplo, por recolección de sangre o biopsia) de pacientes por el uso de un método conocido en la técnica tal como análisis utilizando manchado Western, ELISA, chips de ADN, ensayo FISH, manchado inmunohistológico, otros métodos de análisis de gen conocidos en la técnica (por ejemplo, análisis de secuencia Sanger, análisis de secuenciación de ADN de siguiente generación (NGS), PCR, LCR (reacción de cadena de ligasa), SDA (amplificación de desplazamiento de hebra), NASBA (amplificación a base de secuencia de ácido nucleico), ICAN (amplificación iniciada por cebador isotérmico y quimérico) y LAMP (amplificación isotérmica mediada por espiral), o los similares o un procedimiento patológico.

En la presente invención, el "tumor" no se limita a

un tumor maligno e incluye cada tipo de tumor. Ejemplos de los mismos incluyen carcinomas, sarcomas y tumores benignos. Particularmente, un tumor maligno también se expresa como un "cáncer".

5 El agente antitumoral de la presente invención se puede utilizar en combinación con agente antitumoral adicional o un método de tratamiento adicional (por ejemplo, radioterapia o inmunoterapia).

 Ejemplos del agente antitumoral adicional incluye
10 agentes alquilantes, varios antimetabolitos, antibióticos antitumorales, componentes de planta antitumorales, BRM (modificadores de respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos objetivos moleculares y otros agentes antitumorales.

15 Más específicamente, ejemplos de los agentes alquilantes incluyen: agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina tales como carbocina y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido tales como
20 dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina; y otros tales como busulfan, tosilato de improsulfan y dacarbazina.

25 Ejemplos de los varios antimetabolitos incluyen:

antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, y tioinosina; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina; y
5 antifolatos tales como metotrexato y trimetrexato.

Ejemplos de los antibióticos antitumorales incluyen: agentes antitumorales antibióticos de antraciclina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina THP-adriamicina,
10 4'-epidoxorubicina y epirubicina; y otros tales como cromomicina A3 y actinomicina D.

Ejemplos de los componentes de la planta antitumoral incluyen: alcaloides vinca tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y
15 epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos del BRM incluye factores de necrosis tumoral e indometacina.

Ejemplos de las hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona,
20 betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinil estradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

Ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

25 Ejemplos de los anticuerpos antitumorales y los

fármacos objetivos moleculares incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

5 Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, tamoxifen, camptotecina, ifosfamida, ciclofosaamida, melfalan, L-asparaginasa, aceglatona, sizofiran, picibanil, procarbazona, pipobroman, neocarzinostatin, hidroxiaurea, ubenimex y cretina.

10 Un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede conjugar con una porción auxiliar que potencia características terapéuticamente útiles. Los ejemplos típicos de las características útiles incluyen la promoción de suministro del compuesto a una región
15 objetivo (por ejemplo, un tumor), la sustentación de la concentración terapéutica del compuesto en la región objetivo, la alteración de las características farmacocinéticas o farmacodinámicas del compuesto, y mejoramiento en el índice terapéutico o perfil de seguridad del compuesto. Por ejemplo,
20 un anticuerpo específicamente que reconoce la región objetivo o un ligando para un receptor expresado en la región objetivo se puede utilizar como una porción auxiliar adecuada.

En el caso de preparar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como
25 una composición farmacéutica, los ejemplos del portador

farmacéuticamente aceptable usados incluyen, pero no están limitados a, agua esterilizada, solución salina fisiológica, aceites de planta, solventes, bases, emulsificadores, agentes de suspensión, surfactantes, estabilizadores, sabores, fragancias, excipientes, vehículos, antisépticos, aglutinantes, diluyentes, agentes de tonicidad, agentes calmantes, expansores, desintegrantes, amortiguadores, agentes de recubrimiento, lubricantes, colorantes, edulcorantes, espesantes, correctores, solubilizantes y otros aditivos. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede hacer en varias formas tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas y soluciones de acuerdo con un propósito terapéutico, etc. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede administrar, por ejemplo, en la forma de un sistema de suministro de liposoma. La porción auxiliar mencionada en lo anterior (por ejemplo, un anticuerpo o un ligando) que potencian las características terapéuticamente útiles se pueden adicionar al liposoma.

La administración a un paciente puede ser administración oral o puede ser administración parenteral. Ejemplos de la administración parenteral incluyen administración intravenosa, administración intra-arterial, administración intramuscular, administración intratorácica, administración intraperitoneal y administración directa a un

sitio objetivo (por ejemplo, un tumor).

La dosis no se limita particularmente ya que la dosis es una cantidad efectiva para el tratamiento de una enfermedad de interés. La dosis se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con la edad, peso corporal, síntomas, condición de salud, grado de progresión de la enfermedad, etc., de un paciente. La frecuencia de dosificación no se limita particularmente y se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con un propósito. Por ejemplo, la dosis diaria se puede administrar una vez al día o se puede administrar en dos o más porciones divididas. En el caso de administrar el fármaco de la presente invención a un humano, el intervalo de dosis del ingrediente activo es de manera usual aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, de preferencia aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, por día. Para la administración a un humano, la dosis diaria se administra de preferencia una vez al día o en dos a cuatro porciones divididas, y la administración se repite de preferencia en intervalos apropiados.

En el caso de preparar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un reactivo, el reactivo puede contener opcionalmente otros componentes aceptables para el reactivo, tales como agua

esterilizada, solución salina fisiológica, amortiguadores y conservadores. El reactivo se puede administrar a una dosis apropiada para el propósito a un receptor (por ejemplo, células o fracciones del mismo, tejidos y animales de laboratorio) apropiada para el propósito, por ejemplo, para inhibir IDH1 mutante, para inhibir la producción de 2-HG, o para inhibir el crecimiento tumoral.

Enseguida, será descrito un método típico para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

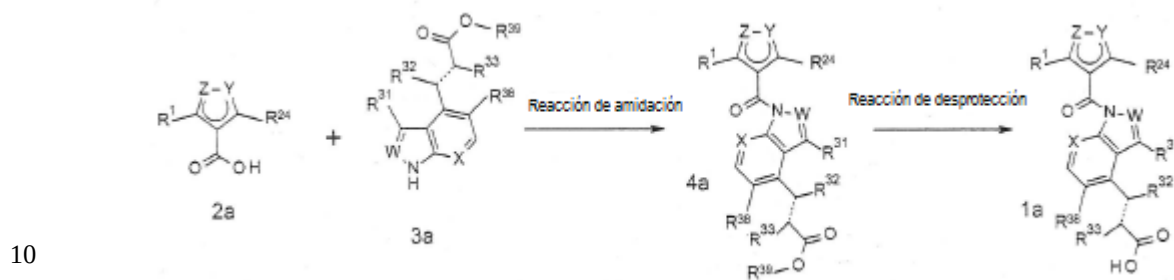
El compuesto de la presente invención se puede producir por varios métodos de producción. Los métodos de producción mostrados enseguida se dan para propósitos ilustrativos. Se debe entender que la presente invención no se limita por estos ejemplos. El compuesto representado por la fórmula general (I) e intermediarios para producción del mismo se puede producir a través del uso de varias reacciones conocidas en la técnica como es descrito enseguida. En este respecto, los grupos funcionales en los materiales de partida o intermediario se pueden proteger con grupos protectores apropiados. Ejemplos de tales grupos funcionales puede incluir un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo amino. Para los tipos de sus grupos protectores así como condiciones para la introducción y remoción de estos grupos protectores, ver aquellos descritos en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc.,

New York, 2006).

[Método de producción 1]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto la dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 19]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, y Z son como se definen en lo anterior. En el esquema, la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

15 R^{24} representa un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo B dado enseguida, un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida, o
20 un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo. El grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida.

El grupo B consiste de un átomo de halógeno, un grupo
25 hidroxilo, y un grupo alcoxi de C_1 a C_6 .

El grupo C consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo alcoxi de C₁ a C₆ y un grupo di-alquilamino de C₁ a C₆.

(1) Conversión del compuesto 2a al compuesto 4a

5 La conversión del compuesto 2a al compuesto 4a se puede llevar a cabo por la reacción de un haluro de ácido carboxílico o un éster activo de ácido carboxílico derivado del compuesto 2a de ácido carboxílico en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, N,N-di(propan-2-il)etilamina, N-metilmorfolina, 4-dimetilamino-10 piridina o una mezcla de los mismos) en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano, tetrahidrofurano, o N,N-dimetilformamida o un solvente mezclado del mismo) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en 15 la reacción, de preferencia 0°C a 100°C. Una cantidad catalítica o una cantidad excesiva se puede utilizar como la cantidad de la base. El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 20 horas.

(2) Conversión del compuesto 4a al compuesto 1a

La conversión del compuesto 4a al compuesto 1a difiere en condiciones de reacción de desprotección dependiendo del tipo de R₃₉. Cuando R₃₉ es un grupo metilo, un grupo etilo, 25 un grupo bencilo o los similares, la conversión se puede llevar

a cabo por tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o ter-butóxido de potasio) en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (ejemplos de los mismos incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano y solventes mezclados de los mismos, y son preferidos agua y un solvente orgánico miscible con el mismo en una relación arbitraria) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia a temperatura ambiente a 100°C . El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

Cuando R^{39} es un grupo ter-butilo o lo similar, la conversión se puede llevar a cabo por tratamiento con, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o ácido fórmico, en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxane, o un solvente mezclado del mismo) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia -20°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

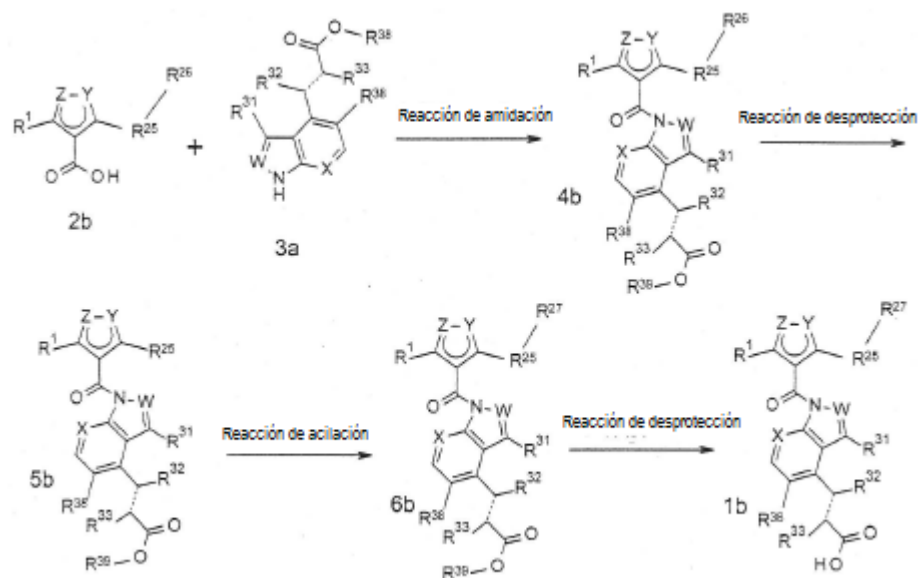
Los compuestos 2a y 3a, que son materiales de partida para producción, se pueden sintetizar de acuerdo con los

métodos descritos en los Ejemplos de Referencia.

[Método de producción 2]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto Ib dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 20]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, y Z son como se definen en lo anterior. En el esquema, la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

R^{25} representa un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo.

El anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros se enlaza a R^{26} por la vía del átomo de nitrógeno en el anillo. Este anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo C dado enseguida, y una estructura puenteada se enlaza opcionalmente dentro del anillo heterocíclico, o un anillo cicloalquilo de C₃ a C₆ se enlaza opcionalmente en el anillo heterocíclico por la vía de un
 5 enlace espiro.

R²⁶ representa un grupo protector para un grupo amino, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo 2-nitrofenilsulfonilo.

R²⁷ representa -C(=O)R²³ o -SO₂P²³.

10 R²³ representa un grupo alquenilo de C₂ a C₆ o un grupo alquinilo de C₂ a C₆.

El grupo C consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C₁ a C₆ opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente
 15 seleccionados del grupo D dado enseguida, un grupo alcoxi de C₁ a C₆ y -NR²¹R²².

En este contexto, R²¹ y R²² cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆ o -C(=O)R²³. R²³ representa un grupo alquenilo
 20 de C₂ a C₆ o un grupo alquinilo de C₂ a C₆.

El grupo D consiste de un grupo amino, un grupo alcoxi de C₁ a C₆, un grupo di-alquilamino de C₁ a C₆, un grupo oxo y un grupo cicloalquilo de C₃ a C₆.

(1) Conversión del compuesto 2b al compuesto 4b

25 La conversión del compuesto 2b al compuesto 4b se

puede llevar a cabo por una reacción de acoplamiento general similar al método descrito en lo anterior en (1) del [Método de producción 1].

(2) Conversión del compuesto 4b al compuesto 5b

5 Cuando R^{26} es un grupo 2-nitrofenilsulfonil o los similares, la conversión del compuesto 4b al compuesto 5b se puede llevar a cabo por tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio) y un derivado de tiol (por ejemplo, bencenotiol) en un solvente
10 apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o un solvente mezclado del mismo) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia -20°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos to
15 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

(3) Conversión del compuesto 5b al compuesto 6b

 La conversión del compuesto 5b al compuesto 6b se puede llevar a cabo por la reacción del compuesto 5b con un haluro de ácido carboxílico o un haluro de ácido sulfónico en
20 la presencia de una base apropiada (por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, N,N-di(propan-2-il)etilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, o
25 bicarbonato de sodio) en un solvente apropiado que no tiene

efecto adverso en la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, o un solvente mezclado del mismo). La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de -78°C a 100°C o el punto de ebullición del solvente y es de preferencia -10°C a alrededor de temperatura ambiente. Como otro método, el presente compuesto 6b también se puede obtener por la reacción del compuesto 5b con un ácido carboxílico o un ácido sulfónico en la presencia de un agente de condensación apropiado (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo o un solvente mezclado del mismo). La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de -78°C a 100°C o el punto de ebullición del solvente y es de preferencia 0°C a 50°C . Si es necesario, se puede adicionar una base tal como trietilamina, N,N-di(propan-2-il)etilamina, N-metilmorfolina o 4-dimetilaminopiridina de la misma. Además, un acelerador de reacción tal como hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida también se pueden adicionar al mismo.

(4) Conversión del compuesto 6b al compuesto 1b

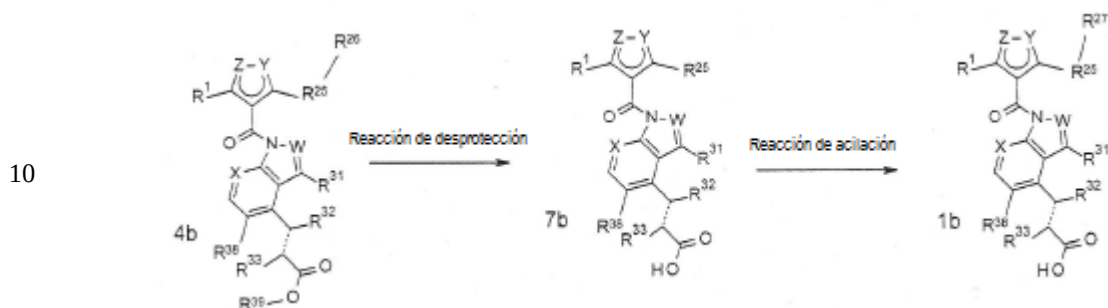
La conversión del compuesto 6b al compuesto 1b se puede llevar a cabo por un método de desprotección general similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de

producción 1].

[Método de producción 3]

Cuando R^{26} es un grupo ter-butoxicarbonilo y R^{39} es un grupo ter-butilo en el [Método de producción 2], el compuesto 1b también se puede sintetizar por el siguiente método de producción:

[Fórmula 21]



(1) Conversión del compuesto 4b al compuesto 7b

La conversión del compuesto 4b al compuesto 7b se puede llevar a cabo por tratamiento con, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico, en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o un solvente mezclado del mismo) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

(2) Conversión del compuesto 7b al compuesto 1b

La conversión del compuesto 7b al compuesto 1b se

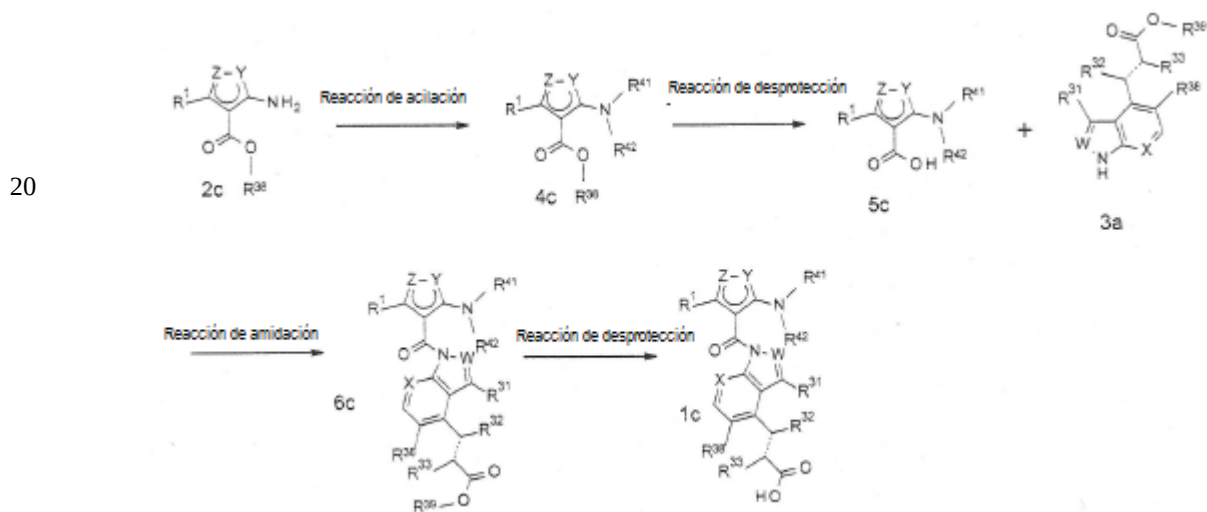
puede llevar a cabo por una reacción de Schotten-Baumann. Específicamente, la conversión se puede llevar a cabo por reacción con un haluro de ácido carboxílico o un haluro de ácido sulfónico bajo condiciones del sistema de dos capas
 5 utilizando un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, diclorometano o cloroformo) y una solución acuosa de una base tal como bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción es de preferencia 0°C a
 10 temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

[Método de producción 4]

Entre los compuestos representados por la fórmula
 15 (I), el compuesto 1c dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 22]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, y Z son como se definen en lo anterior. En el esquema, la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

5 R^{41} y R^{42} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 , o R^{41} y R^{42} opcionalmente de manera conjunta forman un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico alifático que tiene un átomo de oxígeno en el anillo.

10 (1) Conversión del compuesto 2c al compuesto 4c

La conversión del compuesto 2c al compuesto 4c se puede llevar a cabo por reacción con un haluro de alquilo en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o una mezcla de los mismos) en un
15 solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetona o un solvente mezclado del mismo) a temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia 50°C a 100°C. Se puede utilizar una cantidad
20 excesiva como la cantidad de la base. El tiempo de reacción es de preferencia 1 hora a 72 horas, más de preferencia 8 horas a 24 horas.

(2) Conversión del compuesto 4c al compuesto 5c

La conversión del compuesto 4c al compuesto 5c se
25 puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general

similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 1].

(3) Conversión del compuesto 5c al compuesto 6c

La conversión del compuesto 5c al compuesto 6c se puede llevar a cabo por una reacción de amidación general similar al método descrito en lo anterior en (1) del [Método de producción 1].

(4) Conversión del compuesto 6c al compuesto 1c

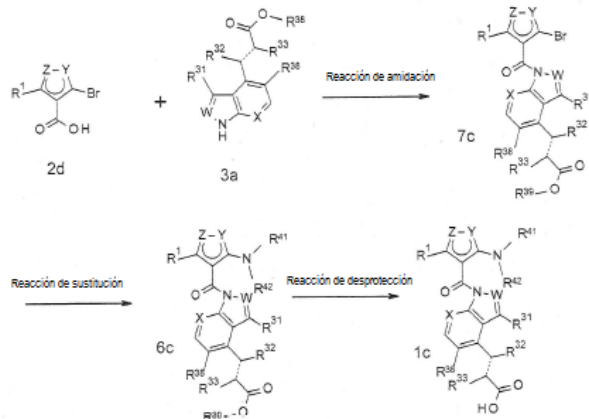
La conversión del compuesto 6c al compuesto 1c se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 1].

El compuesto 2c, que es un material de partida para producción, se puede sintetizar de acuerdo con un método descrito en los Ejemplos de Referencia.

[Método de producción 5]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto 1c dado enseguida también se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 23]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, y Z son como se definen en lo anterior. En el esquema, la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

5 R^{41} y R^{42} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 , o R_{41} y R_{42} opcionalmente de manera conjunta forman un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico alifático que tiene un átomo de oxígeno en el anillo.

10 (1) Conversión del compuesto 2d al compuesto 7c

La conversión del compuesto 2d al compuesto 7c se puede llevar a cabo por una reacción de amidación general similar al método descrito en lo anterior en (1) del [Método de producción 1].

15 (2) Conversión del compuesto 7c al compuesto 6c

La conversión del compuesto 7c al compuesto 6c se puede llevar a cabo por la reacción de la amida correspondiente en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetona o un
20 solvente mezclado del mismo) a -30°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de preferencia 0°C a 100°C . En esta reacción, una base apropiada (por ejemplo, trietilamina, N,N-di(propan-2-il)etilamina, N- metilmorfolina, carbonato de potasio o una mezcla de los mismos) también se
25 puede utilizar en una cantidad excesiva. El tiempo de reacción

es de preferencia 10 minutos a 72 horas, más de preferencia 30 minutos a 24 horas.

(3) Conversión del compuesto 6c al compuesto 1c

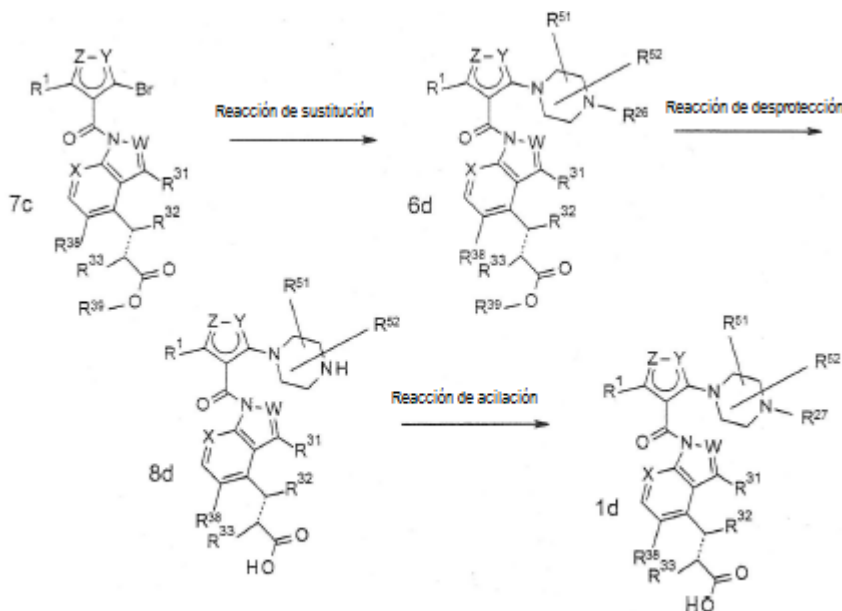
La conversión del compuesto 6c al compuesto 1c se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 1].

El compuesto 2d, que es el material de partida para producción, se puede sintetizar de acuerdo con un método descrito en los Ejemplos de Referencia.

[Método de producción 6]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto 1d dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 24]



En el esquema, R¹, R³¹, R³², R³³, R³⁸, W, X, Y, y Z son

como se definen en lo anterior. En el esquema, la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo ter-butilo.

5 R^{51} y R^{52} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 , o R^{51} y R^{52} opcionalmente de manera conjunta forman un anillo cicloalquilo.

R^{26} representa un grupo protector para un grupo amino, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo ter-butoxicarbonilo.

10 R^{27} representa $-C(=O)R^{23}$ o $-SO_2R^{23}$.

(1) Conversión del compuesto 7c al compuesto 6d

La conversión del compuesto 7c al compuesto 6d se puede llevar a cabo por una reacción de sustitución general similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de
15 producción 5].

(2) Conversión del compuesto 6d al compuesto 8d

La conversión del compuesto 6d al compuesto 8d se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general similar al método descrito en lo anterior en (1) del [Método de
20 producción 3].

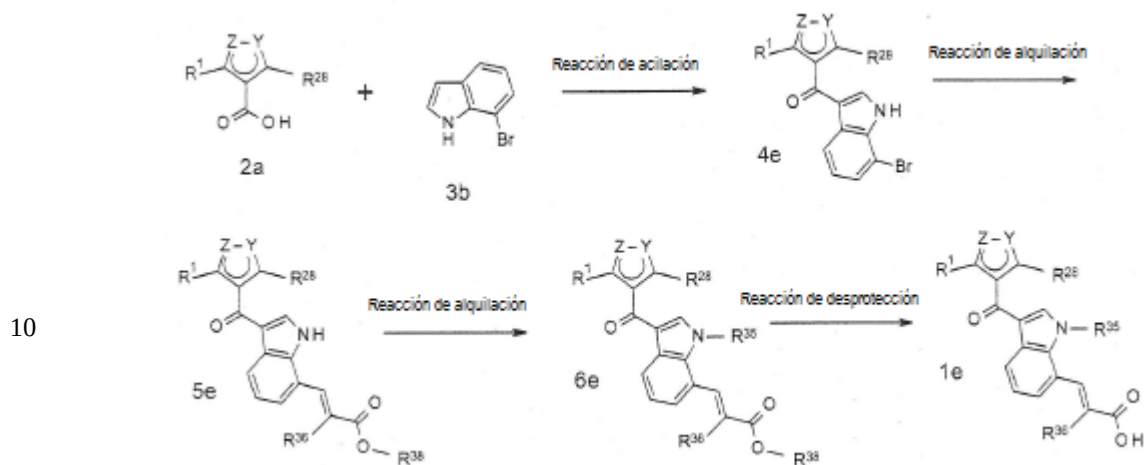
(3) Conversión del compuesto 8d al compuesto 1d

La conversión del compuesto 8d al compuesto 1d se puede llevar a cabo por una reacción de acilación similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción
25 3].

[Método de producción 7]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto 1e dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

5 [Fórmula 25]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , Y, y Z son como se definen en lo anterior. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

R^{28} representa un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo B dado enseguida, un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida, o un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo. El grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida.

El grupo B consiste de un átomo de halógeno, un grupo

hidroxi y un grupo alcoxi de C₁ a C₆.

El grupo C consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo alcoxi de C₁ a C₆ y un grupo di-alquilamino de C₁ a C₆.

5 (1) Conversión del compuesto 2a al compuesto 4e

La conversión del compuesto 2a al compuesto 4e se puede llevar a cabo por una reacción de Friedel-Crafts. Específicamente, la conversión se puede llevar a cabo por el uso de un cloruro de ácido carboxílico preparado del compuesto
10 2a, compuesto 3b, y un cloruro de metal (por ejemplo, cloruro de aluminio anhidro o cloruro de zinc anhidro) en un solvente apropiado que no afecta en la reacción (por ejemplo, diclorometano). La temperatura de reacción puede ser -20°C al punto de ebullición del solvente utilizado en la reacción, de
15 preferencia 0°C a temperatura ambiente. El cloruro de metal utilizado de preferencia se utiliza a 1 a equivalentes molares excesivos.

(2) Conversión del compuesto 4e al compuesto 5e

La conversión del compuesto 4e al compuesto 5e se
20 puede llevar a cabo por una reacción Heck. Específicamente, la conversión se lleva a cabo por la adición de una base orgánica o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de tripotasio o N,N-di(propan-2-il)etilamina) y un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina) en la
25 presencia del éster de ácido acrílico correspondiente y un

catalizador de metal de transición apropiado (por ejemplo, un compuesto de paladio) en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua, o un solvente mezclado del mismo). El éster de ácido acrílico está disponible comercialmente o se puede producir por el método conocido en la técnica. Para la reacción de acoplamiento, la temperatura de reacción es de preferencia 0°C a 300°C, más de preferencia a temperatura ambiente a 200°C (la temperatura óptima es 80°C a 100°C). La reacción también se puede llevar a cabo por tratamiento en un tubo sellado o bajo irradiación de microondas. El éster de ácido acrílico y la base son cada uno de preferencia utilizados a 1 a equivalentes molares excesivos con respecto al compuesto 4e. Más de preferencia, el éster de ácido acrílico se utiliza a 1 a 1.5 equivalentes molares, y la base está a 1 a 5 equivalentes molares. El tiempo de reacción es de preferencia 1 minuto a 60 horas, más de preferencia 5 minutos a 24 horas.

(3) Conversión del compuesto 5e al compuesto 6e

La conversión del compuesto 5e al compuesto 6e se puede llevar a cabo por reacción con un haluro de alquilo en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, hidruro de sodio) en un solvente apropiado que no tiene efecto adverso en la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano) o un solvente mezclado del mismo a -20°C al punto de ebullición

del solvente utilizado en la reacción, de preferencia 0°C a temperatura ambiente. Una cantidad excesiva se puede utilizar como la cantidad de la base. El tiempo de reacción es de preferencia 1 hora a 72 horas, más de preferencia 8 horas a 24 horas.

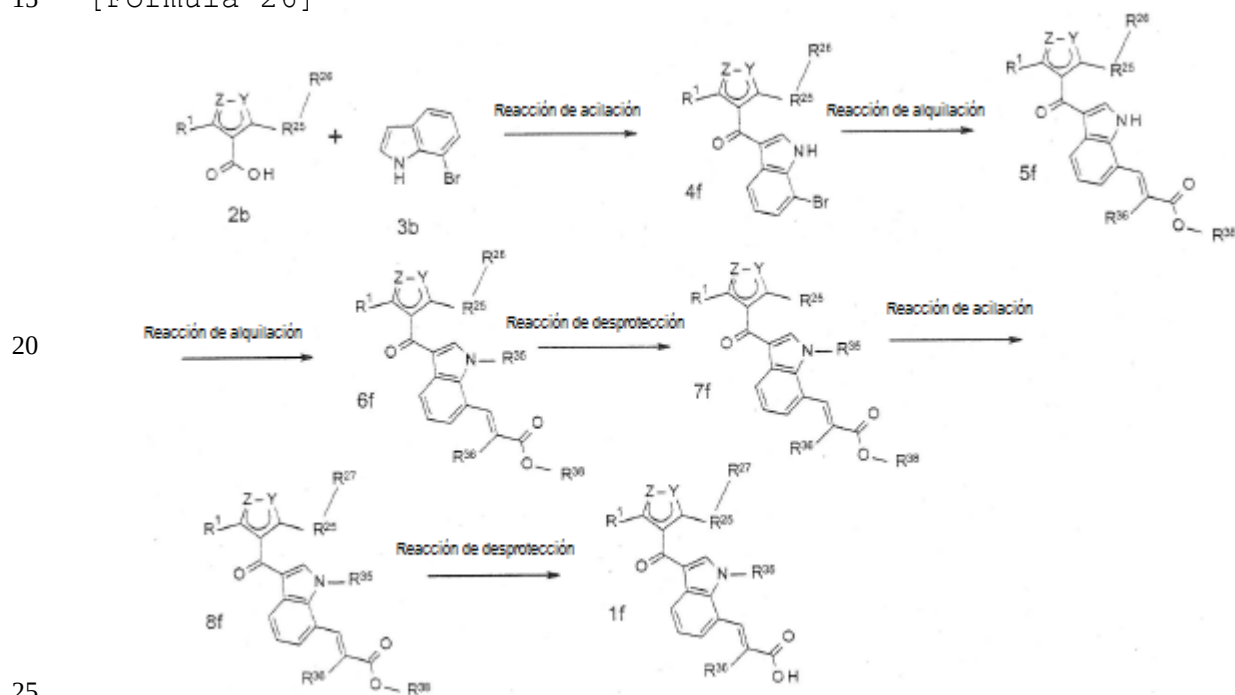
(4) Conversión del compuesto 6e al compuesto 1e

La conversión del compuesto 6e al compuesto 1e se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 1].

[Método de producción 8]

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto 1f dado enseguida se puede producir, por ejemplo, por el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 26]



En el esquema, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , Y, y Z son como se definen en lo anterior. R^{39} representa un grupo protector para un grupo carboxi.

R^{25} representa un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo. El anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros se enlaza a R^{26} por la vía del átomo de nitrógeno en el anillo. Este anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo C dado enseguida, y una estructura puenteada se enlaza opcionalmente dentro del anillo heterocíclico, o un anillo cicloalquilo de C_3 a C_6 se enlaza opcionalmente en el anillo heterocíclico por la vía de un enlace espiro.

R^{26} representa un grupo protector para un grupo amino, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo 2-nitrofenilsulfonilo.

R^{27} representa $-C(=O)R^{23}$ o $-SO_2R^{23}$.

R^{23} representa un grupo alquenilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinilo de C_2 a C_6 .

El grupo C consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C_1 a C_6 opcionalmente que tiene a a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo D dado enseguida, un grupo alcoxi de C_1 a C_6 y $-NR^{21}R^{22}$.

En este contexto, R^{21} y R^{22} cada uno

independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 a C_6 o $-C(=O)R^{23}$. R^{23} representa un grupo alquénilo de C_2 a C_6 o un grupo alquinilo de C_2 a C_6 .

El grupo D consiste de un grupo amino, un grupo
5 alcoxí de C_1 a C_6 , un grupo di-alquilamino de C_1 a C_6 , un grupo oxo y un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 .

(1) Conversión del compuesto 2b al compuesto 4f

La conversión del compuesto 2b al compuesto 4f se puede llevar a cabo por una reacción de acoplamiento general
10 similar al método descrito en lo anterior en (1) del [Método de producción 7].

(2) Conversión del compuesto 4f al compuesto 5f

La conversión del compuesto 4f al compuesto 5f se puede llevar a cabo por una reacción de alquilación general
15 similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 7].

(3) Conversión del compuesto 5f al compuesto 6f

La conversión del compuesto 5f al compuesto 6f se puede llevar a cabo por una reacción de alquilación general
20 similar al método descrito en lo anterior en (3) del [Método de producción 7].

(4) Conversión del compuesto 6f al compuesto 7f

La conversión del compuesto 6f al compuesto 7f se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección general
25 similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de

producción 2].

(5) Conversión del compuesto 7f al compuesto 8f

La conversión del compuesto 7f al compuesto 8f se puede llevar a cabo por una reacción de acilación general
5 similar al método descrito en lo anterior en (3) del [Método de producción 2].

(6) Conversión del compuesto 8f al compuesto 1f

La conversión del compuesto 8f al compuesto 1f se puede llevar a cabo por un método de desprotección general
10 similar al método descrito en lo anterior en (2) del [Método de producción 1].

Ejemplos

Después en la presente, la presente invención será descrita en más detalle con referencia a los Ejemplos de
15 Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Prueba. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se propone que sea limitado por estos ejemplos.

La elución en cromatografía en columna en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos se llevó a cabo bajo
20 observación mediante cromatografía de capa delgada (TLC). En la observación de TLC, gel de sílice 60 F254 o gel de sílice 60 NH₂F₂₅₄S fabricada por Merck KGaA se utilizó como una placa de TLC; un solvente utilizado como un solvente eluyente en la cromatografía en columna se utilizó como un solvente de
25 revelado; y un detector UV se adoptó en un método de detección.

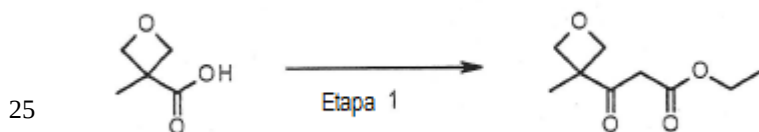
El gel de sílice SK-85 (malla 230 a 400) también fabricado por Merck KGaA o Chromatorex NH (malla 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. se utilizó como gel de sílice para las columnas. Además de la cromatografía en columna general, un
 5 aparato de purificación automático de Yamazen Corp. (YFLC-5404-FC) o un aparato de purificación automático de Biotage Japan Ltd. (HORIZON, SP1, o Isolera) se utilizó apropiadamente. El solvente de elución utilizado fue un solvente especificado en un Ejemplo de Referencia o base de Ejemplo. Las abreviaciones
 10 utilizadas en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos son como se definen enseguida.

mg: miligramo, g: gramo, μ l: microlitro, ml: mililitro, L: litro y MHz: megahertz.

En los Ejemplos enseguida, los espectros de
 15 resonancia magnética nuclear (después en la presente referido como ^1H -NMR: 400 MHz) se indicaron por valores δ de cambio químico (ppm) determinados con tetrametilsilano como un estándar. Los patrones de división se indicaron por s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m =
 20 multiplete y br = amplio.

[Ejemplo de Referencia K-1] 3-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropanoato de metilo

[Fórmula 27]



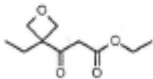
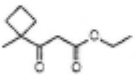
[Etapa 1]

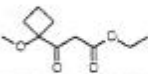
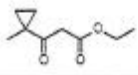
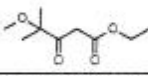
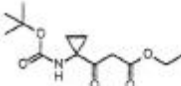
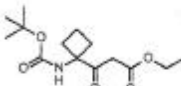
A una solución de ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (4.78 g) en tetrahidrofurano (80 ml), se adicionó 1,1'-carbonildiimidazol (7.35 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron monoetil malonato de potasio (7.01 g) y cloruro de magnesio (3.92 g) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se hizo ácido por la adición de ácido clorhídrico 1 N y luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (5.98 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.45 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.91 (2H, d, J = 6.7 Hz).

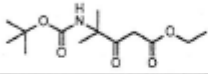
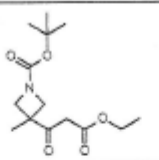
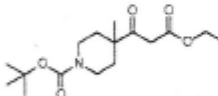
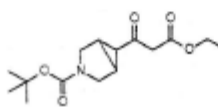
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1.

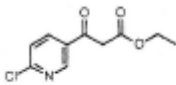
[Tabla 1]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
K-2	3-(3-etiloxetan-3-il)-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 2.07(2H, q, J=7.5Hz), 3.51(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.3Hz), 4.45(2H, d, J=6.7Hz), 4.87(2H, d, J=6.7Hz).
K-3	3-(1-metilciclobutil)-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(3H, s), 1.73-1.85(3H, m), 1.93-2.04(1H, m), 2.40-2.50(2H, m), 3.46(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.3Hz).

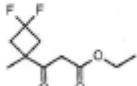
K-4	3-(1-metoxiciclobutil)-3-oxopropanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.28(3H,t,J=7.3Hz), 1.60-1.86(2H,m), 2.10-2.19(2H,m), 2.34-2.42(2H,m), 3.17(3H,s), 3.58(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.3Hz).
K-5	3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 0.81(2H,q,J=3.6Hz), 1.26-1.31(5H,m), 1.37(3H,s), 3.46(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.1Hz).
K-6	4-metoxi-4-metil-3-oxopentanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.28(3H,t,J=7.3Hz), 1.32(6H,s), 3.25(3H,s), 3.64(2H,s), 4.19(2H,q,J=7.3Hz).
K-7	3-[1-(ter-butoxicarbonilamino)ciclopropil]-3-oxopropanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.18-1.23(2H,m), 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 1.47(9H,s), 1.62-1.66(2H,m), 3.67(2H,s), 4.21(2H,q,J=7.3Hz), 5.26(1H,brs).
K-8	3-[1-(ter-butoxicarbonilamino)ciclobutil]-3-oxopropanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.28(3H,t,J=7.3Hz), 1.44(9H,brs), 1.82-2.10(4H,m), 2.62-2.71(2H,m), 3.55(2H,s), 4.19(2H,q,J=7.3Hz), 5.06-5.23(1H,m).

[Tabla 2]

K-9	4-(ter-butoxicarbonilamino)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.27(3H,t,J=7.3Hz), 1.41(6H,brs), 1.44(9H,s), 3.63(2H,s), 4.19(2H,q,J=7.3Hz), 4.70-5.04(1H,m).
K-10	3-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-3-metilazetidin-1-carboxilato de ter-butilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 1.44(9H,s), 1.54(3H,s), 3.56(2H,s), 3.62-3.69(2H,m), 4.10-4.25(4H,m).
K-11	4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.19(3H,s), 1.28(3H,t,J=7.3Hz), 1.38-1.52(10H,m), 1.97(2H,ddd,J=13.6,3.3,1.7Hz), 3.19-3.26(2H,m), 3.46-3.64(4H,m), 4.20(2H,q,J=7.3Hz).
K-12	6-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de ter-butilo 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 1.45(9H,s), 1.92(1H,t,J=3.0Hz), 2.11-2.21(2H,m), 3.39-3.48(2H,m), 3.56(2H,s), 3.59(1H,d,J=11.5Hz), 3.68(1H,d,J=11.5Hz), 4.21(2H,q,J=7.1Hz).

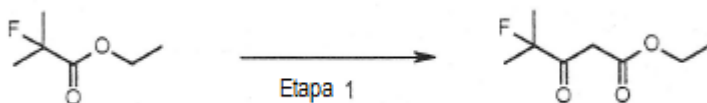
K-13	3-(6-cloro-3-piridil)-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 3.98(1H, s), 4.29(2H, q, J=7.0Hz), 5.68(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.5Hz), 8.01(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.77(1H, d, J=2.4Hz). MS(m/z): 228(M+H) ⁺ .
------	---	---

5 [Tabla 3]

K-14	3-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.51(3H, s), 2.34-2.45(2H, m), 2.94-3.08(2H, m), 3.53(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.3Hz).
------	--	---

[Ejemplo de Referencia K-15] 4-fluoro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo

[Fórmula 28]



[Etapa 1]

15 A una suspensión de hidruro de sodio (55% de aceite, 6.10 g) en tetrahidrofurano (40 ml), una mezcla de 2-fluoro-2-metilpropanoato de etilo (12.5 g) y acetato de etilo (12.3 g) se adicionó gota a gota durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de

20 reacción se neutralizó por la adición ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con n-hexano. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo se secó. El aceite sobrenadante se removió para

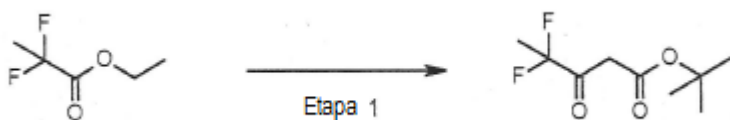
25 obtener una forma cruda del compuesto del título (16.60 g), que

se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (6H, d, $J = 21.2$ Hz), 3.66 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Ejemplo de Referencia K-16] 4,4-difluoro-3-oxopentanoato de ter-butilo

[Fórmula 29]



[Etapa 1]

A una solución de di(propan-2-il)amida de litio (1.12 mol de solución en tetrahidrofurano, 36 ml) en tetrahidrofurano (50 ml), se adicionó acetato de ter-butilo (4.83 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 30 minutos. Se adicionó 2,2-difluoropropanoato de etilo (3 g) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 2 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, seguido por extracción con n-hexano. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener una forma cruda del compuesto del título (5.10 g), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

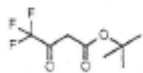
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.74 (3H, t, $J = 19.3$ Hz), 3.62

(2H, s).

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-16.

[Tabla 4]

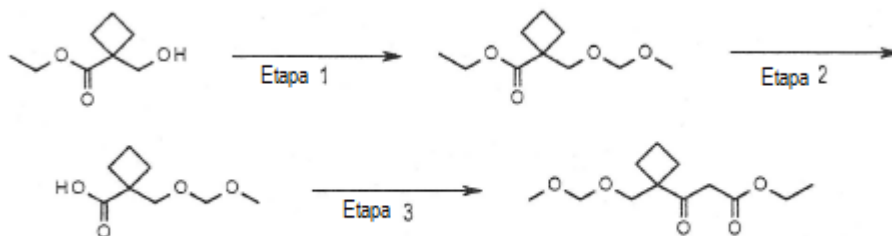
5

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
K-17	4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de ter-butilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.51(9H,s), 3.63-3.77(2H,m).

[Ejemplo de Referencia K-18] 3-[1- (metoximetoxi-
10 metil)ciclobutil]-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 30]

15



[Etapa 1] 1- (metoximetoximetil)ciclobutano-
carboxilato de etilo

A una solución de 1-(hidroximetil)ciclobutano-
carboxilato de etilo (2.50 g) en diclorometano (30 ml), se
20 adicionaron N,N-di(propan-2-il)etilamina (4.06 ml) y éter
metílico de clorometilo (1.43 ml), y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron éter
metílico de clorometilo (0.595 ml) y N,N-di(propan-2-il)-
etilamina (1.62 ml) adicionalmente a la solución de reacción, y
25 la mezcla se agitó durante otra 1 hora. Se adicionaron agua y

diclorometano a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0.25 N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
5 solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.98 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.89-2.05 (4H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.63 (2H, s).

10 [Etapa 2] ácido 1-(metoximetoximetil)ciclobutano-carboxílico

A una solución mezclada del compuesto (2.98 g) obtenido en la etapa precedente 1 en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), se adicionó una solución de hidróxido
15 de sodio acuoso 1 N (20 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 1.5 horas. Después de que se deja enfriar, la solución de reacción se hizo débilmente acídica por la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y
20 luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.05 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93-2.07 (4H, m), 2.42-2.53 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.66 (2H, s).

25 [Etapa 3] 3-[1-(metoximetoximetil)ciclobutil]-3-

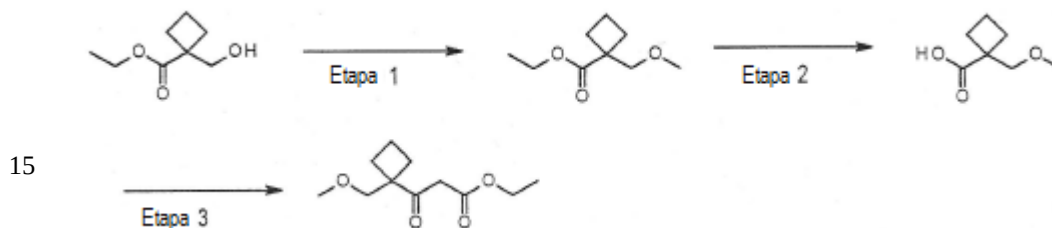
oxopropanoato de etilo

El compuesto del título (2.49 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (2.05 g) obtenido en la etapa
5 precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.81-2.03 (4H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.61 (2H, s).

10 [Ejemplo de Referencia K-19] 3-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 31]



[Etapa 1] 1-(metoximetil)ciclobutanocarboxilato de etilo

Una una solución de 1- (hidroximetil)ciclobutano-
20 carboxilato de etilo (0.690 g) en diclorometano (25 ml), se
adicionó una solución de ácido tetrafluorobórico acuoso al 42%
(0.793 ml), subsecuentemente se adicionó una solución de
(trimetilsilil)-diazometano (2.0 mol en n-hexano, 4.36 ml) en
porciones pequeñas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
25 durante 15 minutos. Se adicionaron agua y diclorometano a la

solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.72 0 g).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.88-2.05 (4H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Etapa 2] ácido 1-(metoximetil)ciclobutanocarboxílico

El compuesto del título (30 0 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia K-18
10 utilizando el compuesto (720 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92-2.06 (4H, m), 2.40-2.51 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.66 (2H, s).

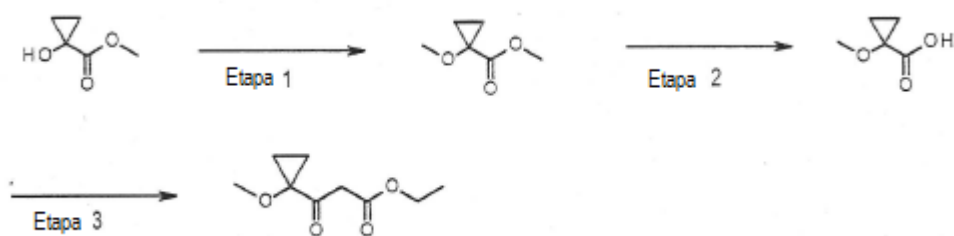
15 [Etapa 3] 3-[1-(metoximetil)ciclobutil]-3-oxo-propanoato de etilo

El compuesto del título (308 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (285 mg) obtenido en la etapa
20 precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.81-2.00 (4H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Ejemplo de Referencia K-20] 3-(1- metoxiciclo-
25 propil)-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 32]



5

[Etapa 1] 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-hidroxíciclopropanocarboxilato de metilo (3.2 g) en tetrahidrofurano (40 ml), se adicionó hidruro de sodio (55% de aceite, 1.3 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 15 minutos. Se adicionó yoduro de metilo (2.3 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, seguido por extracción con una solución mezclada de n-hexano-acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (4.0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.32 (4H, m), 3, 42 (3H, s), 3.75 (3H, s).

20

[Etapa 2] ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico

El compuesto del título (2.0 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Preferencia K-18 utilizando el compuesto (4.0 g) obtenido en la etapa precedente

25 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.26 (2H, m), 1.36-1.40 (2H, m), 3.45 (3H, s).

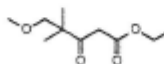
[Etapa 3] 3-(1-metoxiciclopropil)-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto del título (3.1 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (2.0 g) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.39 (7H, m), 3.38 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

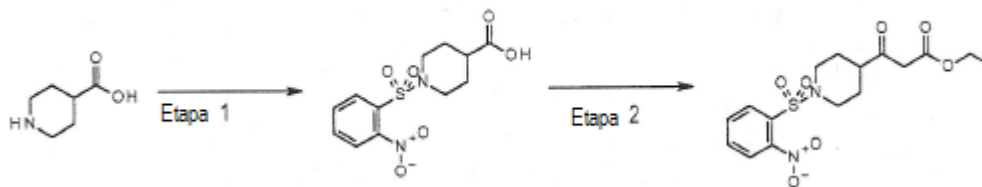
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia K-20.

[Tabla 5]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
K-21	5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de etilo 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.16(6H,s), 1.28(3H,t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.32(3H,s), 3.35(2H,s), 3.57(2H,s), 4.19(2H,q, $J = 7.0\text{Hz}$).

[Ejemplo de Referencia K-22] 3-{1-[(2-nitrofenil)-sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 33]



[Etapa 1] ácido 1-(2-nitrofenil)sulfonilpiperidin-4-carboxílico

A una solución acuosa (1000 ml) de ácido piperidin-4-carboxílico (30 g), carbonato de sodio (73.9 g) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (61.8 g) se adicionaron en porciones pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se hizo ácida por la adición de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y se adicionó n-hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (69 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.90 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.76 (2H, dt, J = 12.7, 3.6 Hz), 7.61-7.74 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz).

[Etapa 2] 3-{1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto del título (14 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (10 g) obtenido en la etapa precedente 1.

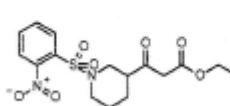
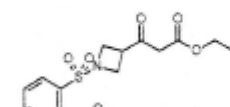
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.68-1.79 (2H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.48

(2H, s), 3.79-3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.60-7.74 (3H, m), 7.98-8.02 (1H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia K-22.

5 [Tabla 6]

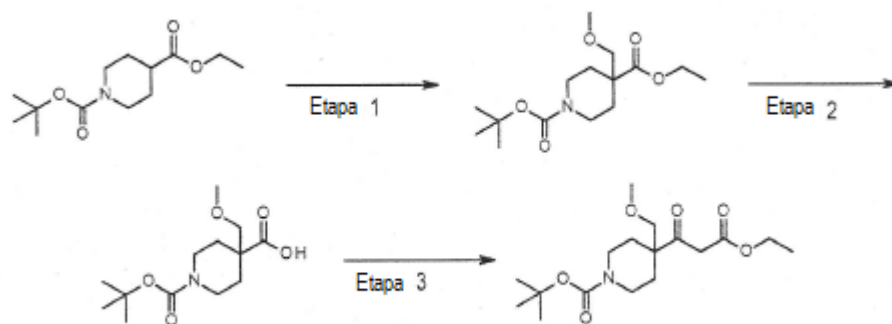
10

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
K-23	3-([2-nitrofenil]sulfinil)piperidin-3-il-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 1.41-1.73(2H,m), 1.80-1.90(1H,m), 2.03-2.11(1H,m), 2.72-2.98(3H,m), 3.54(2H,s), 3.71-3.84(1H,m), 3.88-3.98(1H,m), 4.21(2H,q,J=7.1Hz), 7.60-7.65(1H,m), 7.67-7.75(2H,m), 7.97-8.02(1H,m).
K-24	3-([2-nitrofenil]sulfinil)azetidin-3-il-3-oxopropanoato de etilo 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.28(3H,t,J=7.3Hz), 3.46(2H,s), 3.64-3.73(1H,m), 4.16-4.36(6H,m), 7.69-7.77(3H,m), 8.01-8.07(1H,m).

15

[Ejemplo de Referencia K-25] 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato d ter-butilo [Fórmula 34]

20



[Etapa 1] 4-etil-4-(metoximetil)piperidine-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo

25

A una solución de 4-etil-piperidin-1,4-dicarboxilato

de 1-ter-butilo (1.00 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se
adicionó di(propan-2-il)amida de litio (1.09 mol de solución en
tetrahidrofurano, 5.35 ml) a -78°C bajo una atmósfera de
nitrógeno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en
5 lo anterior durante 1 hora. Se adicionó éter metílico de
clorometilo (0.73 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se
calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante
la noche a temperatura ambiente. Se adicionó solución de
cloruro de amonio acuoso (20 ml) a la solución de reacción,
10 que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a
extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se
combinaron, se lavaron con agua y solución salina saturada en
este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
15 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel
de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto
del título (917 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.38-1.48 (11H, m),
2.04-2.12 (2H, m), 2.85-3.06 (2H, brm), 3.30 (3H, s), 3.38 (2H,
20 brs), 3.75-3.95 (2H, brm), 4.20 (2H, q, $J = 7.1$ Hz).

[Etapa 2] ácido 1-ter-butoxicarbonil-4- (metoxi-
metil)piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título (852 mg) se obtuvo por el
mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia K-18
25 utilizando el compuesto (910 mg) obtenido en la etapa

precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.50 (11H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.99-3.14 (2H, brm), 3.36 (3H, s), 3.44 (2H, brs), 3.75- 3.91 (2H, brm).

5 MS (m/z): 272 (M-H) $^-$.

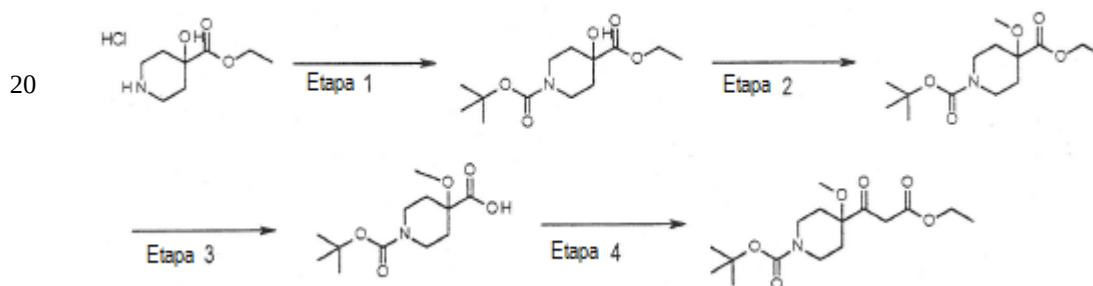
[Etapa 3] 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-(metoximetil)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título (835 mg) se obtuvo por el mismo método como en el etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1
10 utilizando el compuesto (825 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 7 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.4 4 (9H, s), 1.46-1.57 (2H, brm), 2.03 (2H, ddd, J = 13.9, 4.1, 2.0 Hz), 3.08-3.24 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.57 (2H, s),
15 3.58-3.72 (2H, brm), 4.19 (2H, q, J = 7.3 Hz).

[Ejemplo de Referencia K-26] 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 35]



[Etapa 1] 4-etil-4-hidroxipiperidin-1,4-dicarboxilato
25 de 1-ter-butilo

A una suspensión de clorhidrato de 4-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (1.02 g) en diclorometano (10 ml), se adicionaron trietilamina (1.69 ml) y dicarbonato de di-ter-butilo (1.23 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.35 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.53-1.62 (2H, brm), 1.95 (2H, td, $J = 12.7, 4.8$ Hz), 3.05 (1H, s), 3.07-3.25 (2H, brm), 3.86-4.08 (2H, brm), 4.25 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Etapa 2] 4-etil-4-metoxipiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo

El compuesto del título (483 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-20 utilizando el compuesto (685 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.82-1.96 (4H, brm), 3.10-3.23 (2H, brm), 3.27 (3H, s), 3.69-3.85 (2H, brm), 4.23 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Etapa 3] ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4- metoxipiperidin-4-carboxílico

El compuesto del título (430 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia K-18

utilizando el compuesto (483 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.85-1.99 (4H, m), 3.08- 3.23 (2H, brm), 3.33 (3H, s), 3.75-3.92 (2H, brm).

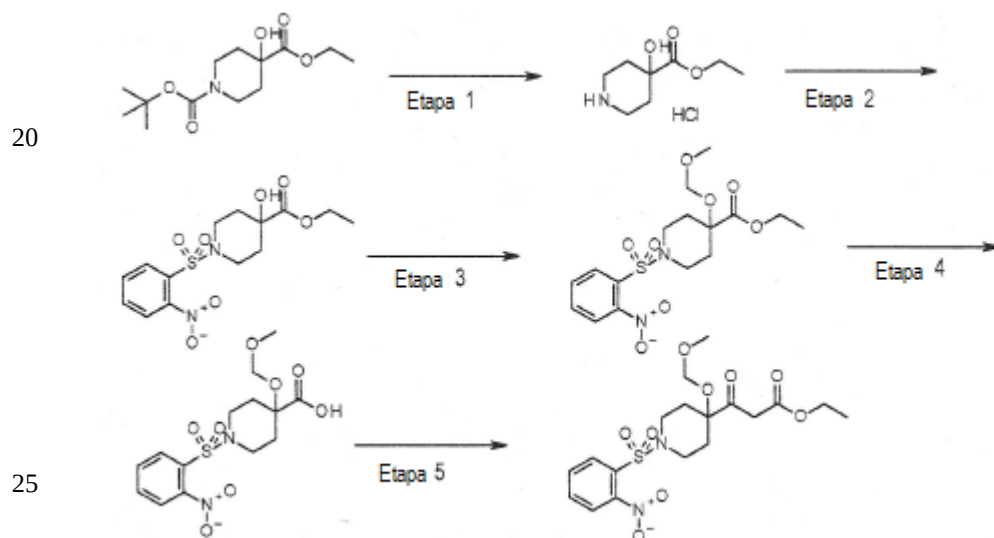
5 [Etapa 4] 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título (48 8 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (430 mg) obtenido en la etapa
10 precedente 3.

$^1\text{R-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.71-1.95 (4H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.82-3.84 (2H, brm), 4.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz).

[Ejemplo de Referencia K-27] 3-{4-(metoximetoxi)-1-
15 [(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 36]



[Etapa 1] clorhidrato de 4-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (2.78 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-26 en etanol (30 ml), se
5 adicionó una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.12 g).

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.77-1.80 (2H, m), 2.02 (2H, ddd, $J = 13.1, 4.0, 2.0$ Hz), 3.02-3.05 (2H, m), 3.14-3.17 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.86 (1H, brs), 8.51 (1H, brs), 8.67 (1H, brs).

[Etapa 2] 4-hidroxi-1-[(2- nitrofenil)sulfonil]-
15 piperidin-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (2.12 g) obtenido en la etapa precedente 1 y trietilamina (4.24 ml) en diclorometano (35 ml), se adicionó cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (2.47 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la
20 noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, y luego, se adicionó agua a la misma. Después de la separación en dos capas, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
25 bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3.38 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.68-1.71 (2H, m),
 5 2.15 (2H, ddd, $J = 13.1, 4.6, 2.3$ Hz), 3.11 (1H, s), 3.16 (2H, ddd, $J = 12.7, 2.4, 1.2$ Hz), 3.78-3.81 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz).

MS (m/z): 359 ($M+H$) $^+$.

10 [Etapa 3] 4-(metoximetoxi)-1-[(2-nitrofenil)-sulfonil]piperidin-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (1.51 g) obtenido en la etapa precedente 2 y éter metílico de clorometilo (0.64 ml) en N,N-dimetilformamida (16.9 ml), se adicionó hidruro de sodio
 15 (55% de aceite, 369 mg) se adicionó bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y luego, se adicionó hielo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con
 20 agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.12 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.01-2.13 (4H, m),

3.21-3.27 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.60 (2H, ddd, J= 8.6, 4.2, 2.1 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.70 (2H, s), 7.61-7.74 (3H, m), 7.99-8.02 (1H, m).

[Etapa 4] ácido 4-(metoximetoxi)-1-[(2-nitrofenil)-
5 sulfonil]piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título (1.07 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia K-18 utilizando el compuesto (1.12 g) obtenido en la etapa precedente 3.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07-2.17 (4H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.64 (2H, ddd, J = 8.5, 4.0, 2.0 Hz), 4.75 (2H, s), 7.62-7.64 (1H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m).

[Etapa 5] 3-{4-(metoximetoxi)-1-[(2-nitrofenil)-
15 sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto del título (958 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (1.07 g) obtenido en la etapa precedente 4.

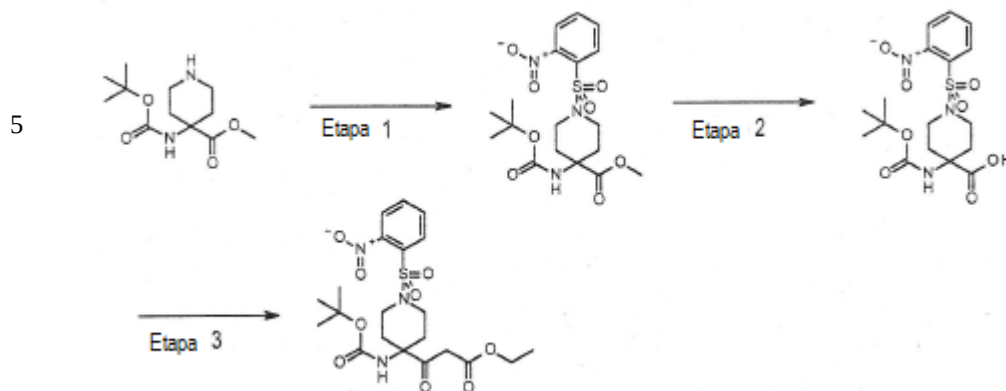
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.91-2.02 (4H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.61-3.64 (4H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.61 (2H, s), 7.62-7.64 (1H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.99-8.02 (1H, m).

MS (m/z): 443 (M-H)⁻.

25 [Ejemplo de Referencia K-28] 3-{4-(ter-butoxi-

carbonilamino)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula 37]



10 [Etapa 1] 4-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-carboxilato de etilo

A una solución mezclada de 4-(ter-butoxicarbonilamino)piperidin-4-carboxilato de etilo (1.06 g) en tetrahidrofurano (11 ml) y agua (11 ml), se adicionaron

15 carbonato de sodio (1.30 g) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (1.09 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con

20 agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título

25 (1.66 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.62 (2H, td, $J = 8.9$, 4.2 Hz), 3.73 (3H, s), 4.64 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, $J = 7.3$, 1.8 Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 7.0$, 2.7 Hz).

[Etapa 2] ácido 4-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título (1.46 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia K-18 utilizando el compuesto (1.66 g) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.01-2.12 (2H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 3.25 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.57-3.67 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 7.62-7.77 (3H, m), 7.97-8.04 (1H, m).

[Etapa 3] 3-{4-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto del título (1.23 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-1 utilizando el compuesto (1.46 g) obtenido en la etapa precedente 2.

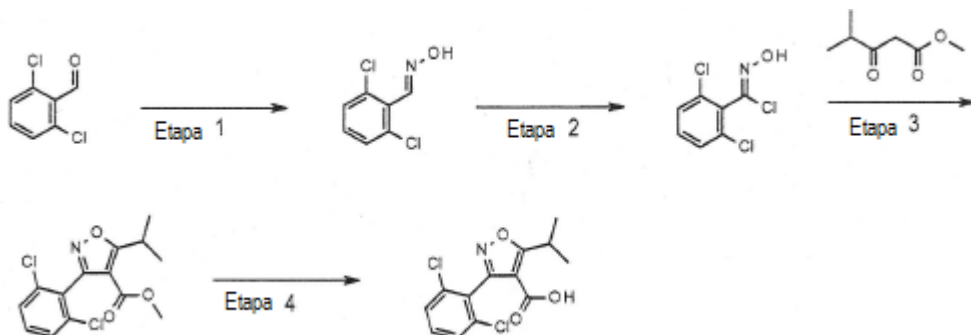
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.85-1.97 (2H, brm), 2.16-2.32 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), (2H, m), 1-3.61 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.83 (1H, brs), 7.62-7.76 (3H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8

Hz).

[Ejemplo de Referencia X-1] ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 38]

5



10

[Etapa 1] (1E)-2,6-Diclorobenzaldehído oxima

Se suspensión 2,6-diclorobenzaldehído (1.24 g) en agua (20 ml). A la suspensión, se adicionaron clorhidrato de hidroxilamina (652 mg) y carbonato de sodio (488 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, la solución de reacción se sometió a extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.31 g).

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (1H, dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.88 (1H, brs), 8.38 (1H, s).

[Etapa 2] cloruro de (1Z)-2,6-dicloro-N-hidroxi-bencenocarboximidoilo

25

A una solución del compuesto (1.00 g) obtenido en la

etapa precedente 1 en N,N-dimetilformamida (13 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (737 mg) bajo enfriamiento en un baño de agua, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó agua a la solución de reacción, 5 seguida por extracción con éter dietílico. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.28 g), que se utilizó en la siguiente reacción sin que se 10 purifique.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.27-7.41 (3H, m), S.64-S.94 (1H, m).

[Etapa 3] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 4-metil-3-oxopentanoato de metilo 15 (0.79 ml) en tetrahidrofurano (6 ml), se adicionó una solución de metóxido de sodio (28% de solución en metanol, 1.07 ml) en metanol (10 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución del compuesto (1.28 g) obtenido en la etapa precedente 20 2 en tetrahidrofurano (3 ml) se adicionó gota a gota a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó agua al residuo obtenido, seguido por extracción con éter 25 dietílico. El extracto se lavó con solución salina saturada y

luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.34 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (6H, d, J = 7.3 Hz), 3.67 (3H, s), 3.83-
5 3.90 (1H, m), 7.29-7.44 (3H, m).

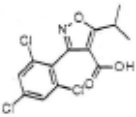
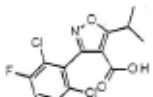
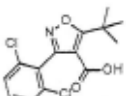
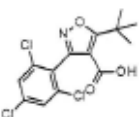
[Etapa 4] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(propan-2-il)-
1,2-oxazol-4-carboxílico

A una solución del compuesto (1.34 g) obtenido en la etapa precedente 3 en metanol (10 ml), se adicionó una solución
10 de hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó a 55°C durante 9 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó acetato de etilo al residuo obtenido, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se hizo acídica utilizando ácido clorhídrico
15 1 N bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego, el solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.11 g).

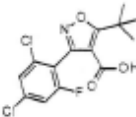
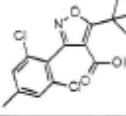
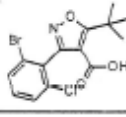
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 7.30-7.43 (3H, m).

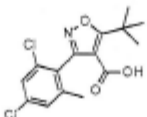
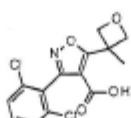
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-1 utilizando ésteres comercialmente disponibles o los ésteres descritos en los
25 Ejemplos de Referencia.

[Tabla 7]

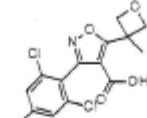
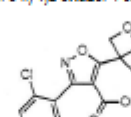
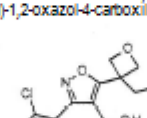
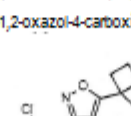
Ejemplo de Referencia No.	Ejemplo de Referencia No. (éster)	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-2	-	ácido 5-(propan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.43(6H,d,J=6.8Hz), 3.82-3.95(1H,m), 7.44(2H,s).
X-3	-	ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.44(6H,d,J=7.2Hz), 3.83-3.95(1H,m), 7.23(1H,t,J=8.4Hz), 7.38(1H,dd,J=8.6,4.5Hz).
X-4	-	ácido 5-(ter-butil)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.56(9H,s), 7.31-7.40(3H,m).
X-5	-	ácido 5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.56(9H,s), 7.43(2H,s).

[Tabla 8]

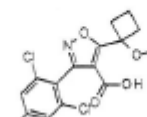
X-6	-	ácido 5-(ter-butil)-3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.55(9H,s), 7.15(1H,dd,J=8.8,2.1Hz), 7.33(1H,t,J=1.5Hz).
X-7	-	ácido 5-(ter-butil)-3-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.55(9H,s), 2.38(3H,s), 7.22(2H,s). MS(m/z): 328(M+H) $^+$.
X-8	-	ácido 3-(2-bromo-6-clorofenil)-5-(ter-butil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.56(9H,s), 7.24-7.28(1H,m), 7.44(1H,d,J=7.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz).

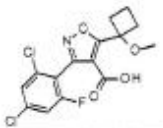
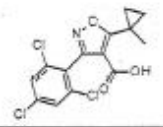
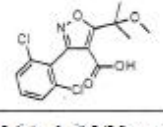
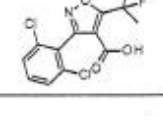
X-9	-	ácido 5-(ter-butil)-3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.55(9H,s), 2.16(3H,s), 7.19-7.20(1H,m), 7.31-7.32(1H,m).
X-10	K-1	ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.89(3H,s), 4.67(2H,d,J=6.8Hz), 5.18(2H,d,J=6.8Hz), 7.34-7.44(3H,m).

[Tabla 9]

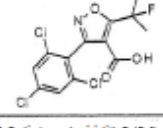
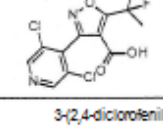
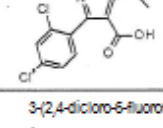
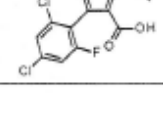
X-11	K-1	ácido 5-(3-Metioxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.89(3H,s), 4.68(2H,d,J=6.7Hz), 5.18(2H,d,J=6.7Hz), 7.45(2H,s).
X-12	K-1	ácido 3-(2,4-diclorofenil)-5-(3-metioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(3H,s), 4.67(2H,d,J=6.7Hz), 5.16(2H,d,J=6.7Hz), 7.36-7.38(2H,m), 7.51-7.52(1H,m).
X-13	K-2	ácido 5-(3-etiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0.87(3H,t, J=7.6Hz), 2.35(2H,q, J=7.5Hz), 4.71(2H,d, J=6.7Hz), 5.15(2H,d, J=6.7Hz), 7.45(2H,s).
X-14	K-3	ácido 5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.67(3H,s), 1.86-1.95(1H,m), 2.11-2.26(3H,m), 2.65-2.74(2H,m), 7.43(2H,s).

[Tabla 10]

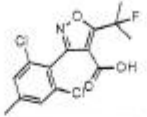
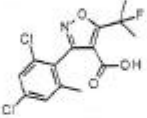
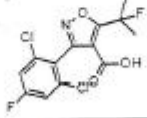
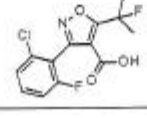
X-15	K-4	ácido 5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.96-2.17(2H,m), 2.60-2.68(2H,m), 2.74-2.81(2H,m), 3.33(3H,s), 7.45(2H,s).
------	-----	---	---	---

X-16	K-4	ácido 3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(1-metoxiciclobutil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.94-2.15(2H,m), 2.59-2.67(2H,m), 2.74-2.81(2H,m), 3.32(3H,s), 7.17(1H,dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.35(1H,t, $J=2.0\text{Hz}$).
X-17	K-5	ácido 5-(1-metoxiciclopropil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.96-0.98(2H,m), 1.30-1.32(2H,m), 1.55(3H,s), 7.43(2H,s).
X-18	K-6	ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.83(6H,s), 3.47(3H,s), 7.32-7.44(3H,m).
X-19	K-15	ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$\text{MS}(\text{m/z})$: 318($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

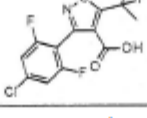
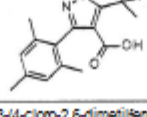
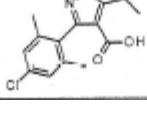
[Tabla 11]

X-20	K-15	ácido 5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.95(6H,d, $J=21.2\text{Hz}$), 7.44(2H,s).
X-21	K-15	ácido 3-(3,5-dicloro-4-piridil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.96(6H,d, $J=21.8\text{Hz}$), 8.62(2H,s).
X-22	K-15	ácido 3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.93(6H,d, $J=22.4\text{Hz}$), 7.35-7.41(2H,m), 7.49-7.52(1H,m). $\text{MS}(\text{m/z})$: 318($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
X-23	K-15	ácido 3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.94(6H,d, $J=21.8\text{Hz}$), 7.17(1H,dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$), 7.35(1H,s). $\text{MS}(\text{m/z})$: 336($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

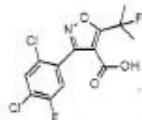
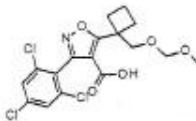
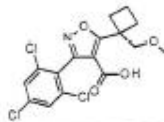
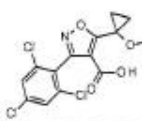
[Tabla 12]

X-24	K-15	ácido 3-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.94(6H,d, J=21.8Hz), 2.39(3H,s), 7.23(2H,s). MS(m/z): 332(M+H) ⁺ .
X-25	K-15	ácido 3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.94(6H,d, J=22.4Hz), 2.17(3H,s), 7.22-7.22(1H,m), 7.33-7.34(1H,m).
X-26	K-15	3-(2,6-Dichloro-4-fluorophenyl)-5-(2-fluoropropan-2-yl)-1,2-oxazole-4-carboxylic acid 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.95(6H,d, J=21.8Hz), 7.20(2H,d, J=7.9Hz). MS(m/z): 336(M+H) ⁺ .
X-27	K-15	ácido 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	MS(m/z): 302(M+H) ⁺ .

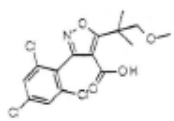
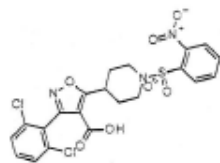
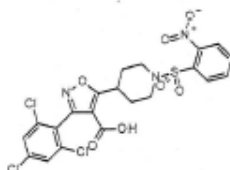
15 [Tabla 13]

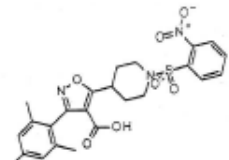
X-28	K-15	ácido 3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.93(6H,d, J=21.8Hz), 7.07(2H,d, J=7.3Hz).
X-29	K-15	ácido 5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	MS(m/z): 292(M+H) ⁺ .
X-30	K-15	ácido 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.93(6H,d, J=22.4Hz), 2.09(6H,s), 7.11(2H,s). MS(m/z): 312(M+H) ⁺ .

[Tabla 14]

X-32	K-15	ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.93(6H,d,J=21.8Hz), 7.28(1H,d,J=7.5Hz), 7.55(1H,d,J=7.5Hz)
X-33	K-18	ácido 5-(1-(metoximetoximetil)ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.86-1.95(1H,m), 2.05-2.17(1H,m), 2.29-2.36(2H,m), 2.53-2.61(2H,m), 3.08(3H,s), 4.00(2H,s), 4.51(2H,s), 7.88(2H,s), 13.10(1H,brs).
X-34	K-19	ácido 5-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	No data
X-35	K-20	ácido 5-(1-metoxiciclopropil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.57(4H,s), 3.52(3H,s), 7.44(2H,s).

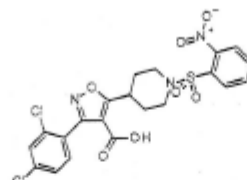
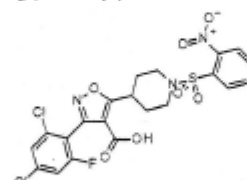
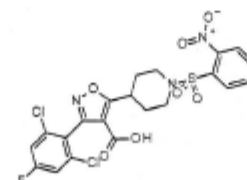
[Tabla 15]

X-36	K-21	ácido 5-(2-metoxi-1,1-dimetil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.58(6H,s), 3.43(3H,s), 3.68(2H,s), 7.42-7.44(2H,m).
X-37	K-22	ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(1-(2-nitrofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.04-2.19(4H,m), 2.97-3.06(2H,m), 3.64-3.77(1H,m), 3.97-4.05(2H,m), 7.33-7.43(3H,m), 7.66(1H,dd,J=6.7,2.4Hz), 7.69-7.78(2H,m), 8.05(1H,dd,J=7.3,1.8Hz).
X-38	K-22	ácido 5-(1-(2-nitrofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.06-2.15(4H,m), 2.96-3.06(2H,m), 3.63-3.75(1H,m), 4.00(2H,dt,J=12.7,3.0Hz), 7.26(2H,s), 7.64-7.78(3H,m), 8.03-8.07(1H,m).

X-39	K-22	ácido 5-[1-(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.04(6H,s), 2.05-2.13(4H,m), 2.32(3H,s), 2.97-3.05(2H,m), 3.64-3.73(1H,m), 4.00(2H,d,J=13.3Hz), 6.92(2H,s), 7.64-7.77(3H,m), 8.02-8.06(1H,m).
------	------	---	--

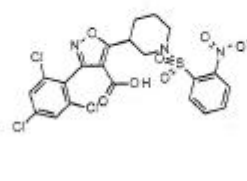
5

[Tabla 16]

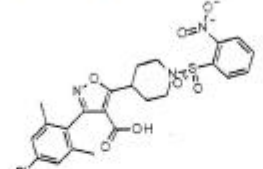
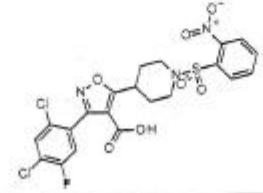
X-40	K-22	ácido 3-(2,4-diclorofenil)-5-[1-(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-4-il]-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.04-2.13(4H,m), 2.93-3.07(2H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.97-4.04(2H,m), 7.35(2H,s), 7.49(1H,s), 7.65(1H,dd,J=7.0,2.1Hz), 7.69-7.77(2H,m), 8.04(1H,dd,J=6.7,2.4Hz).
X-41	K-22	ácido 3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-[1-(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-4-il]-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.06-2.15(4H,m), 2.96-3.07(2H,m), 3.61-3.75(1H,m), 3.97-4.05(2H,m), 7.15(1H,dd,J=8.5,1.8Hz), 7.34(1H,d,J=1.8Hz), 7.66(1H,dd,J=7.0,2.1Hz), 7.69-7.78(2H,m), 8.04(1H,dd,J=7.3,2.4Hz).
X-42	K-22	ácido 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-[1-(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-4-il]-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.04-2.18(4H,m), 2.96-3.06(2H,m), 3.63-3.74(1H,m), 3.97-4.05(2H,m), 7.19(2H,d,J=7.9Hz), 7.64-7.68(1H,m), 7.69-7.78(2H,m), 8.02-8.07(1H,m).

15

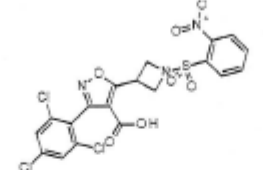
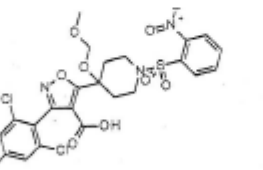
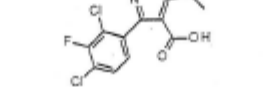
20 [Tabla 17]

X-45	K-23	ácido 5-[1-(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.75-2.00(3H,m), 2.22(1H,d,J=12.7Hz), 2.91(1H,dt,J=2.4,12.1Hz), 3.19(1H,t,J=11.8Hz), 3.85-3.99(2H,m), 4.12-4.19(1H,m), 7.43-7.46(2H,m), 7.65(1H,dd,J=7.0,2.1Hz), 7.69-7.75(2H,m), 8.03(1H,dd,J=7.3,1.8Hz).
------	------	---	---

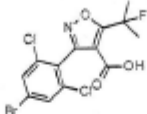
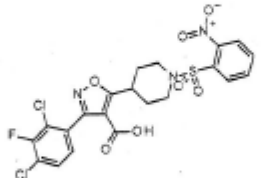
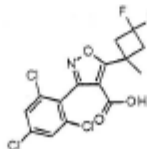
25

X-43	K-22	ácido 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-5-{1-[(2-nitrofenil)-sulfonil]piperidin-4-il}-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.05(6H,s), 2.05-2.13(4H,m), 2.96-3.05(2H,m), 3.63-3.72(1H,m), 4.01(2H,d,J=12.1Hz), 7.10(2H,s), 7.64-7.77(3H,m), 8.02-8.06(1H,m).
X-44	K-22	ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-5-{1-[(2-nitrofenil)-sulfonil]piperidin-4-il}-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.02-2.15(4H,m), 2.94-3.05(2H,m), 3.61-3.71(1H,m), 3.97-4.06(2H,m), 7.23(1H,d,J=8.5Hz), 7.54(1H,d,J=6.7Hz), 7.64-7.67(1H,m), 7.69-7.77(2H,m), 8.03-8.06(1H,m).

[Tabla 18]

X-46	K-24	ácido 5-{1-[(2-nitrofenil)sulfonil]azetidín-3-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 4.47-4.66(5H,m), 7.45(2H,s), 7.73-7.79(3H,m), 8.07-8.12(1H,m).
X-47	K-27	ácido 5-[4-(metoximetoxi)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.37-2.47(2H,m), 2.58(2H,d,J=13.3Hz), 3.34-3.42(2H,m), 3.34(3H,s), 3.70-3.77(2H,m), 4.74(2H,s), 7.44(2H,s), 7.65-7.67(1H,m), 7.68-7.77(2H,m), 8.05(1H,dd,J=7.0,2.7Hz).
X-48	K-15	ácido 3-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.93(6H,d,J=21.8Hz), 7.21(1H,dd,J=8.5,1.8Hz), 7.43(1H,dd,J=8.5,6.7Hz).

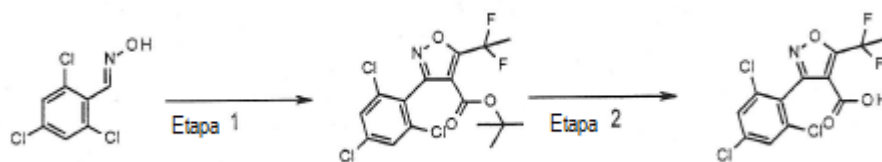
[Tabla 19]

X-49	K-15	ácido 3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.95(6H,d,J=21.8Hz), 7.59(2H,s). MS(m/z): 396(M+H)⁺.
X-50	K-22	ácido 3-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-5-(1-[(2-nitrofenil)sulfinil]piperidin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.03-2.17(4H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.66(1H,dt,J=17.5,6.0Hz), 3.97-4.06(2H,m), 7.17(1H,dd,J=8.5,1.8Hz), 7.42(1H,dd,J=8.2,7.0Hz), 7.66(1H,dd,J=7.0,2.1Hz), 7.70-7.77(2H,m), 8.04(1H,dd,J=7.0,2.7Hz).
X-51	K-14	ácido 5-(3,3-difluoro-1-metoxiciclobutyl)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.66(3H,s), 2.86-2.95(2H,m), 3.21-3.32(2H,m), 7.89(2H,s), 13.37(1H,brs).

[Ejemplo de Referencia X-52] ácido 5-(1,1-

difluoroetil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 39]



[Etapa 1] 5-(1,1-difluoroetil)-3-(2,4,6-tricloro-

fenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (1E)-2,4,6-triclorobenzaldehído oxima (1.90 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (1.19 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El compuesto (3.52 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia K-16 y trietilamina (1.88

g) se adicionaron a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre
5 sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3.00 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 2.20 (3H, t, $J = 18.7$ Hz), 7.47
10 (2H, s).

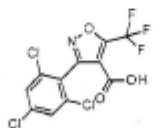
[Etapa 2] ácido 5-(1,1-difluoroetil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

Una mezcla del compuesto (3.00 g) obtenido en la etapa precedente 1, ácido trifluoroacético (5 ml), y
15 diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido
20 se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (2.07 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, t, $J = 18.4$ Hz), 7.46 (2H, s).

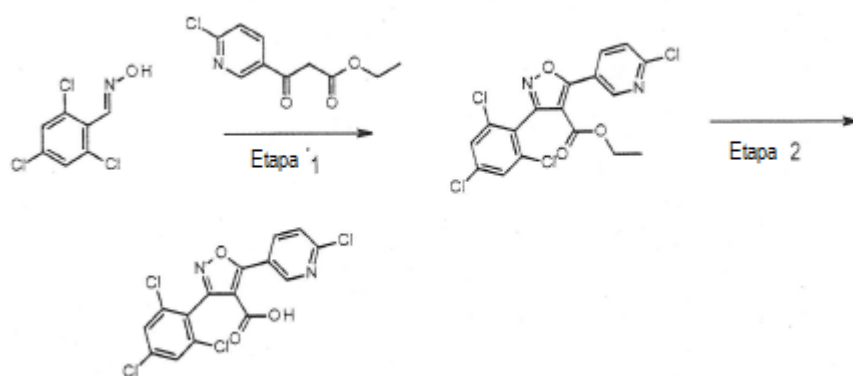
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-52 utilizando el éster
25 descrito en el Ejemplo de Referencia.

[Tabla 20]

Ejemplo de Referencia No.	Ejemplo de Referencia No. (éster)	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-53	K-17	ácido 3-(2,4,6-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:7.48(2H,s).

[Ejemplo de Referencia X-54] ácido 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 40]



[Etapa 1] 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de (1E)-2,4,6-triclorobenzaldehído oxima (1.00 g) en N,N-dimetilformamida (18 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (625 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua, seguido por extracción con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se

disolvió en N,N-dimetilformamida (18 ml). A esta solución, el compuesto (1.52 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia K-13 y trietilamina (1.55 ml) se adicionaron en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se vertió en una solución mezclada de acetato de etilo, n-hexano, y agua y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.08 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (m/z): 431 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] ácido 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

A una solución mezclada del compuesto (570 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó ácido clorhídrico 1 N (7 ml) al residuo obtenido bajo enfriamiento

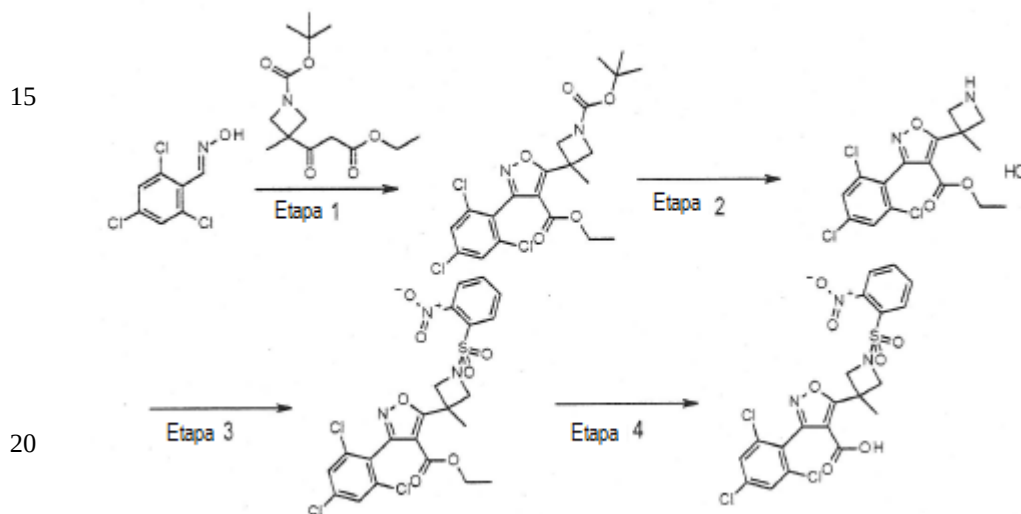
con hielo. El sólido depositado se recolectó por filtración, se lavó con agua y n-hexano en este orden y luego se secó mediante calentamiento bajo presión reducida para obtener una forma cruda del compuesto del título (497 mg), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (2H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 9.14 (1H, s).

MS (m/z): 403 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia X-55] ácido 5-{3-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]azetidín-3-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 41]



[Etapa 1] 5-[1-(ter-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de (1E)-2,4,6-triclorobenzaldehído

oxima (536 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (319 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó metóxido de sodio (28% de solución en metanol, 0.48 ml) a la solución de reacción
5 bajo enfriamiento con hielo, y luego, una solución de enolato preparada al mezclar una solución del compuesto (681 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia K-10 en tetrahidrofurano (7 ml) con una solución de metóxido de sodio (28% de solución en metanol, 0.48 ml) en metanol (5 ml) se adicionó gota a gota
10 al mismo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
15 destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.80 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.80 (3H, s), 4.03 (2H, d, J =
20 9.1 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.4 5 (2H, s).

[Etapa 2] clorhidrato de 5-(3-metilazetidín-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

Al compuesto (0.80 g) obtenido en la etapa precedente
25 1, se adicionó ácido clorhídrico 4 N-1,4-dioxano (8 ml), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

5 [Etapa 3] 5-{3-metil-1-[(2-nitrofenil)-sulfonil]-azetidin-3-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa precedente 2 en diclorometano (8 ml), trietilamina (0.91 ml) y
10 cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (470 mg) se adicionaron bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
15 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (454 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.81 (3H, s), 4.08-
20 4.21 (4H, m), 4.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.69-7.75 (3H, m), 8.08 (1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz).

[Etapa 4] ácido 5-{3-metil-1-[(2- nitrofenil)-sulfonil]azetidin-3-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

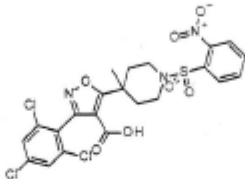
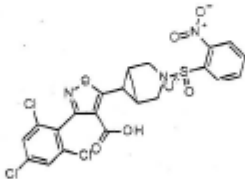
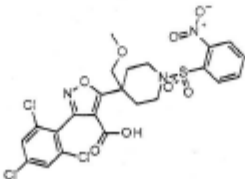
25 El compuesto del título (312 mg) se obtuvo por el

mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (334 mg) obtenido en la etapa precedente 3.

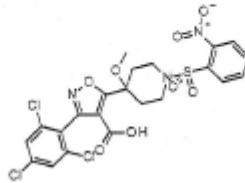
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (3H, s), 4.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.69
5 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.70-7.76 (3H, m), 8.6-8.11 (1H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-55 utilizando los ésteres descritos en los Ejemplos de Referencia.

10 [Tabla 21]

Ejemplo de Referencia No.	Ejemplo de Referencia No. (éster)	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-56	K-11	ácido 5-[4-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.54(3H,s),1.88-1.95(2H,m),2.71(2H,d, $J=14.5\text{Hz}$),3.05-3.12(2H,m),3.66(2H,ddd, $J=9.1,4.2,2.1\text{Hz}$),7.43(2H,s),7.61-7.63(1H,m),7.66-7.73(2H,m),7.98-8.00(1H,m). MS(m/z):574(M+H) $^+$.
X-57	K-12	ácido 5-[3-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :2.48-2.52(2H,m),2.94(1H,t, $J=3.3\text{Hz}$),3.65(2H,d, $J=10.9\text{Hz}$),3.92(2H,d, $J=10.3\text{Hz}$),7.43(2H,s),7.62-7.66(1H,m),7.69-7.75(2H,m),8.03-8.07(1H,m).
X-58	K-25	ácido 5-[4-(metoximetil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.89-1.97(2H,m),2.76(2H,d, $J=14.5\text{Hz}$),2.86-2.93(2H,m),3.34(3H,s),3.73(2H,s),3.81(2H,ddd, $J=13.7,3.3,1.7\text{Hz}$),7.42(2H,s),7.61(1H,dd, $J=7.3,1.8\text{Hz}$),7.65-7.73(2H,m),7.96(1H,dd, $J=7.3,1.8\text{Hz}$). MS(m/z):604(M+H) $^+$.

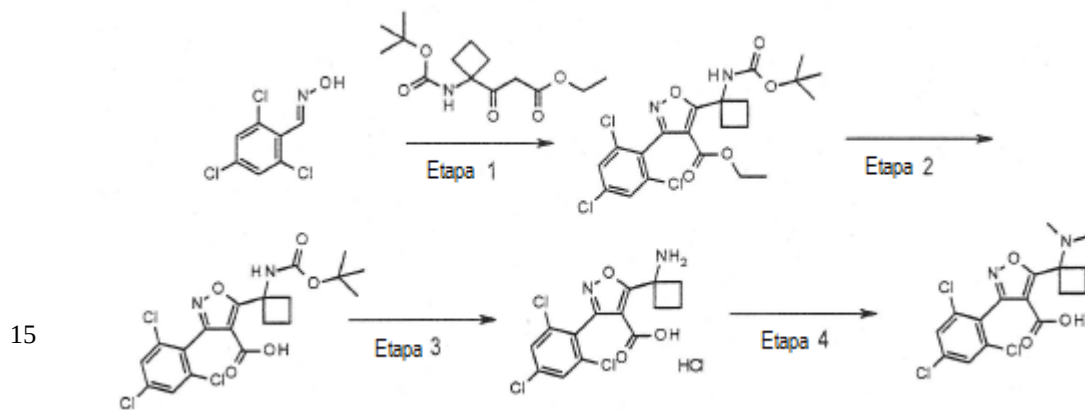
[Tabla 22]

X-59	K-26	ácido 5-[4-metoxi-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.34-2.52(4H,m), 3.26-3.37(5H,m), 3.77-3.85(2H,m), 7.44(2H,s), 7.68(1H,dd,J=7.0,2.1Hz), 7.70-7.79(2H,m), 8.05(1H,dd,J=7.0,2.1Hz).
------	------	---	---

5

[Ejemplo de Referencia X-60] ácido 5-[1-(dimetil-amino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

10 [Fórmula 42]



[Etapa 1] 5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título (21 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-55 utilizando (1E)-2,4,6-triclorobenzaldehído exima (79 mg) y el compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia K-8.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (9H, s), 1.93-2.04 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.48-2.55 (2K, m), 2.84-2.91 (2H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.79 (1H, brs), 7.44 (1H,

25

s).

MS (m/z): 489 (M+H)⁺.

[Etapa 2] ácido 5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

5 El compuesto del título (2.45 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (2.50 g) obtenido en la etapa precedente 1.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, brs), 1.80-1.88 (1H, m), 2.00-2.11
10 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 7.87 (2H, s), 13.01 (1H, brs) .

[Etapa 3] clorhidrato de ácido 5-(1-aminociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

15 A una suspensión del compuesto (2.45 g) obtenido en la etapa precedente 2 en metanol (20 ml), se adicionó una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano
20 (5 ml) adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y cantidades pequeñas de éter dietílico y n-hexano se adicionaron al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó por filtración para
25 obtener el compuesto del título (1.55 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.88-1.99 (1H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 7.93 (2H, s), 9.20 (3H, brs).

[Etapa 4] ácido 5-[1-(dimetilamino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

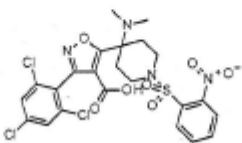
A una suspensión del compuesto (1.55 g) obtenido en la etapa precedente 3 en 1,2-dicloroetano (20 ml), se adicionaron formaldehído (37% de solución acuosa, 1.45 ml), N,N-di(propan-2-il)etilamina (0.666 ml), y triacetoxiboro-
 10 hidruro de sodio (4.13 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionaron agua y diclorometano a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de
 15 sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y se adicionó n-hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (1.25 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.91-1.99 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.43
 20 (6H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 7.87 (2H, s).

MS (m/z): 389 (M+H) $^+$.

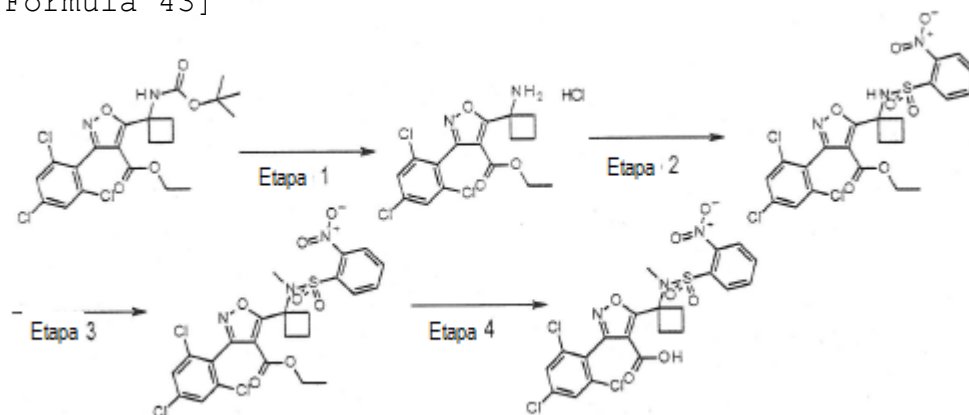
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-60 utilizando el éster descrito en el Ejemplo de Referencia.

25 [Tabla 23]

Ejemplo de Referencia No.	Ejemplo de Referencia No. (éster)	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-61	K-28	ácido 5-[4-(dimetilamino)-1-[2-nitrofenil]sulfonil]piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆): 2.27-2.38(2H,m), 2.40-2.53(8H,m), 2.84(2H,t, J=11.8 Hz), 3.82(2H,d, J=13.3 Hz), 7.84-7.89(3H,m), 7.93(1H,td, J=7.6, 1.2 Hz), 8.02(1H,dd, J=7.9, 1.2 Hz), 8.05(1H,dd, J=7.9, 1.2 Hz).

[Ejemplo de Referencia X-62] ácido 5-(1-{metil-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 43]



[Etapa 1] clorhidrato de 5-(1-aminociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (1.00 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-60 en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido clorhídrico 4 N-1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

[Etapa 2] 5-(1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)-ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa
 5 precedente 1 en diclorometano (20 ml), se adicionaron trietilamina (0.848 ml) y cloruro de 2-nitrobenzenesulfonilo (0.452 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron adicionalmente trietilamina (0.283 ml) y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.206 g) a la solución de
 10 reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se adicionaron agua y diclorometano a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se
 15 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.66 g), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

[Etapa 3] 5-[(1-{metil-[(2-nitrofenil)sulfonil]-amino}ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (53 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en N,N-dimetilformamida (3 ml), se adicionaron yoduro de metilo (0.017 ml) e hidruro de sodio (55%
 25 de aceite, 6 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 15 minutos. Se adicionaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
 5 destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (31 mg).

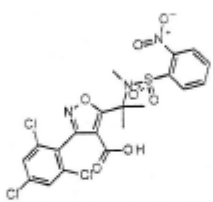
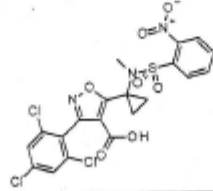
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.71-1.83 (1E m),
 10 1.88-1.97 (1H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.11 (3H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.44 (2H, s), 7.57-7.71 (3H, m), 7.92-7.95 (1H, m).

[Etapa 4] ácido 5-(1-{metil-[(2-nitrofenil)-sulfonil]amino}ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-
 15 4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente 3. El compuesto obtenido se utilizó directamente en la siguiente
 20 reacción.

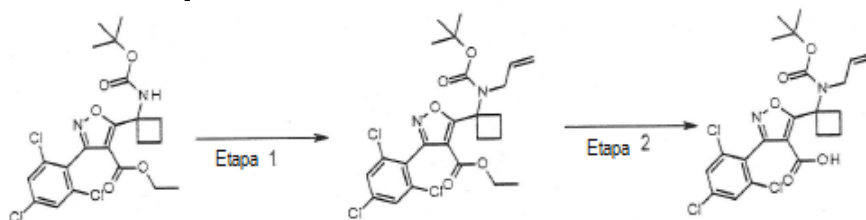
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en los Ejemplos de Referencia X-60 y X-62 utilizando los ésteres descritos en los Ejemplos de Referencia.

25 [Tabla 24]

Ejemplo de Referencia No.	Ejemplo de Referencia No. (éster)	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-63	K-9	ácido 5-{2-[metil-[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]propan-2-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.97(6H,s), 3.03(3H,s), 7.44(2H,s), 7.57-7.70(3H,m), 7.91-7.94(1H,m).
X-64	K-7	ácido 5-{1-[metil-[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]ciclopropil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.71-1.81(4H,m), 3.26(3H,s), 7.41(2H,s), 7.60(1H,dd, J=7.3, 1.8 Hz), 7.65-7.74(2H,m), 8.13(1H,dd, J=7.9, 1.8 Hz).

[Ejemplo de Referencia X-65] ácido 5-{1-[(ter-butoxicarbonil) (prop-2-en-1-il) amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 44]



[Etapa 1] 5-{1-[(ter-butoxicarbonil) (prop-2-en-1-il) amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (55% de aceite, 0.260 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se adicionó el compuesto (1.46 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-60, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 5 minutos. Se adiciono bromuro de alilo (1.80 g) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron agua y acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo a la
 5 solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
 10 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.871 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : C.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 4.5 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.16-4.23 (2H, m), 5.19-5.30 (2H, m), 5.94-6.05
 15 (1H, m), 7.44 (2H, s).

MS (m/z): 529 ($M+H$) $^+$.

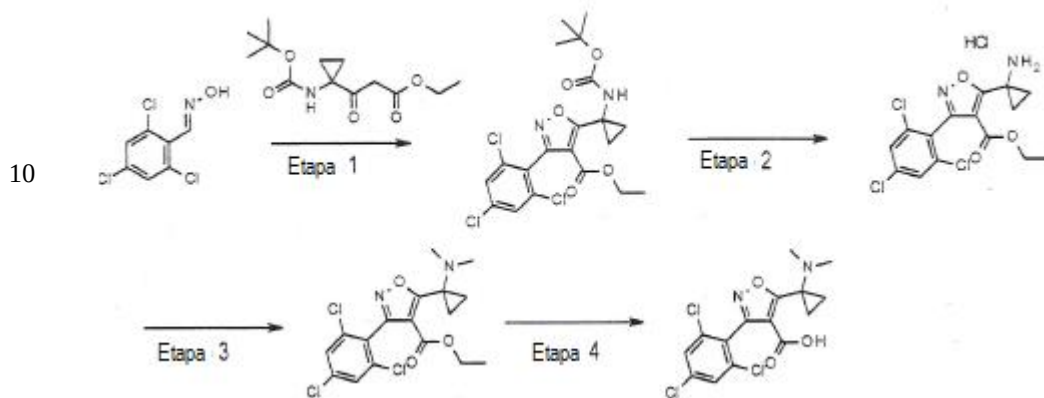
[Etapa 2] ácido 5-{1-[(ter-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-
 20 carboxílico

El compuesto del título se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (0.871 g) obtenido en la etapa precedente 1. El compuesto obtenido se utilizó directamente en la siguiente
 25 reacción.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 1.90-2.0 (1H, m), 2.66-2.76 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 4.04-4.8 (2H, m), 5.21-5.27 (2H, m), 5.89-5.98 (1H, m), 7.43 (2H, s).

[Ejemplo de Referencia X-66] ácido 5-[1-(dimetil-amino)ciclopropil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 45]



[Etapa 1] 5-[1-(ter-butoxicarbonilamino)-ciclopropil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

15

El compuesto del título (3.32 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-55 utilizando (1E)-2,4,6-triclorobenzaldehído oxima (2.42 g) y el compuesto (2.93 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia K-7.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.40-1.44 (2H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.03 (1H, brs), 7.43 (2H, s).

MS (m/z): 475 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] clorhidrato de 5-(1-aminociclopropil)-3-

25

(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título (2.40 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-62 utilizando el compuesto (3.32 g) obtenido en la etapa
5 precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.68-1.72 (4H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.96 (2H, s), 9.14 (3H, brs).

[Etapa 3] 5-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

10 El compuesto del título (58 4 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-60 utilizando el compuesto (1.00 g) obtenido en la etapa precedente 2.

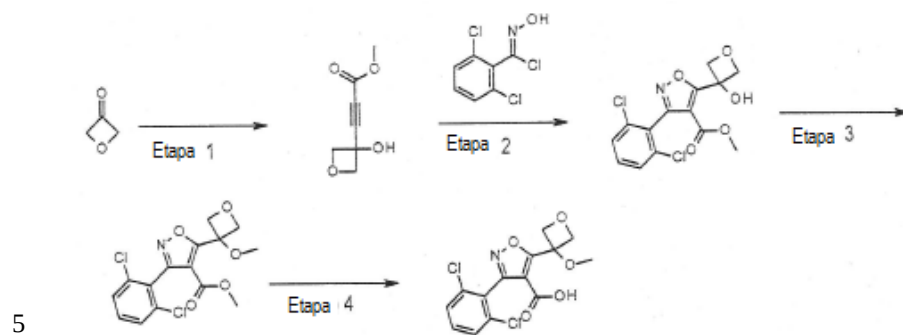
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20-1.21 (4H, m), 2.38 (6H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (2H, s).

[Etapa 4] ácido 5-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el
20 compuesto (584 mg) obtenido en la etapa precedente 3. El compuesto obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

[Ejemplo de Referencia X-67] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

25 [Fórmula 46]



[Etapa 1] 3-(3-hidroxioxetan-3-il)prop-2-inoato de metilo

A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1.09 mol de solución en tetrahidrofurano, 9.2 ml), una
 10 solución de propiolato de metilo (0.83 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se adicionó gota a gota a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 30 minutos. Se
 adicionó oxetan-3-ona (360 mg) a la solución de reacción, y la
 mezcla se agitó durante 1.5 horas y luego se vertió en acetato
 15 de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y vigorosamente se agitó. Después de la separación en dos capas, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
 20 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (152 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.73 (2H, d J = 6.7 Hz), 4.88 (2H, d, J = 6.7 Hz).

25 [Etapa 2] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-hidroxioxetan-3-

il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (190 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-1 en N,N-dimetilformamida (2 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (134 mg), y la mezcla se
5 agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución de trietilamina (0.34 ml) y el compuesto (152 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en N,N-dimetilformamida (2 ml) se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La
10 solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
15 hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (281 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (3H, s), 4.97 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.15 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.87 (1H, s), 7.36-7.46 (3H, m)

[Etapa 3] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo
20

A una solución del compuesto (124 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en N,N-dimetilformamida (2 ml), se adicionaron yoduro de metilo (0.050 ml) e hidruro de sodio (55% de aceite, 22 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se
25 agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de

reacción se diluyó con acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
 5 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (93.3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.23 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.98 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.18 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.34-7.50 (3H, m).

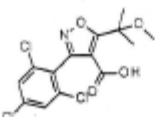
10 [Etapa 4] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metoxi-oxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

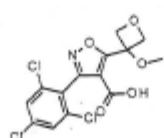
El compuesto del título (67 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (73 mg) obtenido en la etapa precedente
 15 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (3H, s), 4.97 (2H, d, J = 7.7 Hz), 5.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.36-7.46 (3H, m).

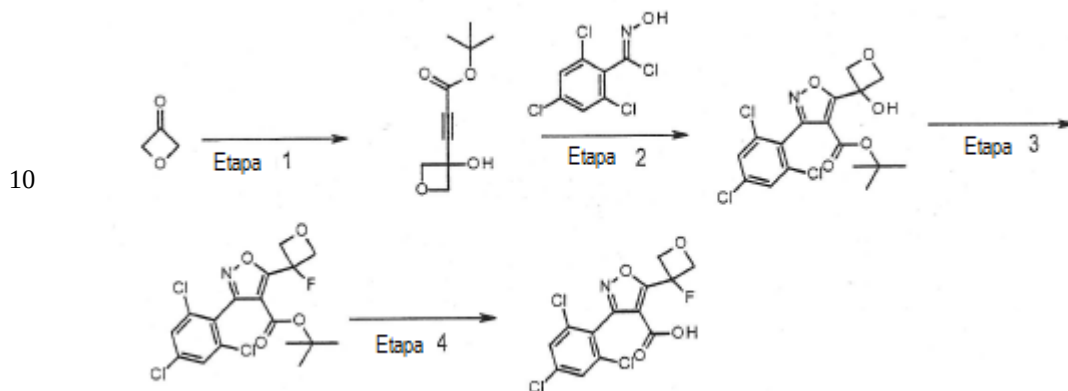
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-67.

20 [Tabla 25]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-68	ácido 5-(1-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.82(6H,s), 3.47(3H,s), 7.44(2H,s).

X-69	ácido 5-(3-metoxioxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.27(3H, s), 4.99(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.18(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47(2H, s).
------	---	---

5 [Ejemplo de Referencia X-70] ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico
[Fórmula 47]



15 [Etapa 1] 3-(3-hidroxioxetan-3-il)prop-2-inoato de ter-butilo

El compuesto del título (8.25 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando oxetan-3-ona (3.0 g).

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.51 (9H, s), 3.16 (1H, s), 4.72 (2H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.89 (2H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$).

[Etapa 2] 5-(3-hidroxioxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de ter-butilo

25 El compuesto del título (1.27 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (861 mg) obtenido en la etapa

precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (9H, s), 4.96 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.13 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.33 (1H, s), 7.47 (2H, s).

[Etapa 3] 5-(3-fluorooxetan-3-il)-3-(2,4,6-tricloro-
5 fenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución del compuesto (87 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en diclorometano (1 ml), se adicionó trifluoruro de (dietilamino)azufre (0.030 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior
10 durante 30 minutos y luego se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante
15 cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (66 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 5.18 (2H, dd, $J = 20.9, 8.8$ Hz), 5.26 (2H, dd, $J = 22.4, 8.5$ Hz), 7.47 (2H, s).

[Etapa 4] ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-3-(2,4,6-
20 triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

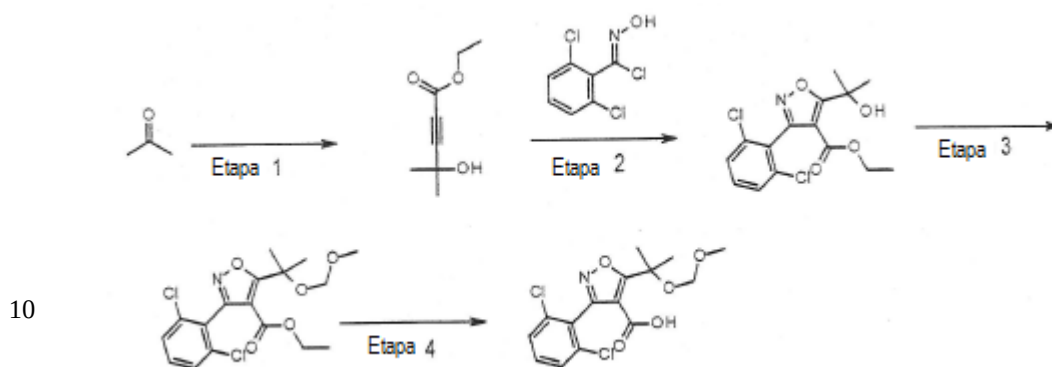
El compuesto del título (57 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-52 utilizando el compuesto (66 mg) obtenido en la etapa precedente 3.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.18 (2H, dd, $J = 22.1, 9.4$ Hz), 5.28 (2H, dd,

$J = 22.4, 9.1 \text{ Hz}$), 7.47 (2H, s) .

[Ejemplo de Referencia X-71] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-[1-(metoximetoxi)-1-metiletil]-1,2-oxazol-4-carboxílico

5 [Fórmula 48]



[Etapa 1] 4-hidroxi-4-metilpent-2-inoato de metilo

El compuesto del título (1.64 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-67
15 utilizando propiolato de etilo (1.02 ml).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $1.32 \text{ (3H, t, } J = 7.3 \text{ Hz)}$, 1.57 (6H, s) , 2.5 (1H, s) , $4.24 \text{ (2H, q, } J = 7.1 \text{ Hz)}$.

[Etapa 2] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

20 El compuesto del título (627 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (781 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.89 \text{ (3H, t, } J = 7.3 \text{ Hz)}$, 1.73 (6H, s) , $4.10 \text{ (2H, q, } J = 7.1 \text{ Hz)}$, 5.96 (1H, s) , $7.33\text{--}7.43 \text{ (3H, m)}$.
25

[Etapa 3] 3-(2,6-diclorofenil)-5-[1-(metoximetoxi)-1-metiletil]-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (304 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en N,N-dimetilformamida (3 ml), se
 5 adicionaron éter metílico de clorometilo (0.13 ml) e hidruro de sodio (55% de aceite, 77 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se
 10 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (317 mg).

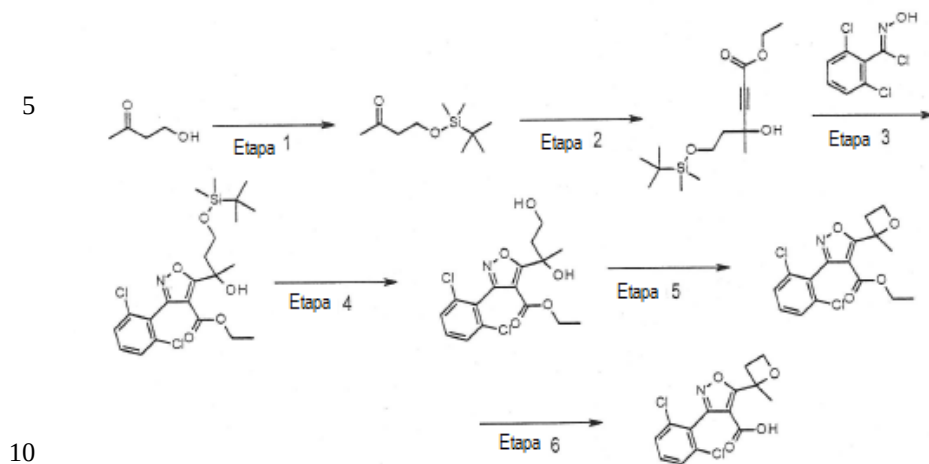
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86 (6H, s), 3.36 (3H, s), 4.07 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.78 (2H, s), 7.31-7.45 (3H, m).

[Etapa 4] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-[1-(metoximetoxi)-1-metiletil]-1,2-oxazol-4-carboxílico

20 El compuesto del título (296 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (317 mg) obtenido en la etapa precedente 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89 (6H, s), 3.44 (3H, s), 4.96 (2H, s),
 25 7.33-7.43 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia X-72] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-metiloxetan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico
[Fórmula 49]



[Etapa 1] 4-[ter-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ona

A una solución de 4-hidroxibutan-2-ona (881 mg) en diclorometano (26 ml), se adicionaron trietilamina (4.2 ml), 4-dimetilaminopiridina (244 mg) y ter-butildimetilclorosilano (1.81 g) en este orden bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.63 g).

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 6.3$ Hz).

25 [Etapa 2] 6-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-hidroxi-4-

metilhex-2-inoato de etilo

El compuesto del título (1.09 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (809 mg) obtenido en la etapa
5 precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.73 (6H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.33-7.43 (3H, m).

[Etapa 3] 5-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-hidroxi-1-metilpropil]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-
10 carboxilato de etilo

El compuesto del título (850 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (1.09 g) obtenido en la etapa precedente 2.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.89 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.22 (1H, td, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 2.32-2.40 (1H, m), 3.74 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.90 (1H, s), 7.32-7.46 (3H, m).

[Etapa 4] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(1,3-dihidroxi-1-metilpropil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo
20

A una solución mezclada del compuesto (434 mg) obtenido en la etapa precedente 3 en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se adicionó p-toluenosulfonato de piridinio (223 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a
25 temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo

presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2 93 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8 9 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.7 4 (3H, s),
 5 2.17-2.25 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 2.70 (1H, t, J = 5.4 Hz),
 3.76-3.85 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz),
 6.47 (1H, s), 7.34-7.44 (3H, m).

[Etapa 5] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-metiloxetan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

10 A una solución del compuesto (355 mg) obtenido en la etapa precedente 4 en diclorometano (5 ml), se adicionaron trietilamina (0.18 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.090 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 15 minutos. Se
 15 adicionaron tetrahidrofurano (20 ml) y ter-butóxido de potasio (426 mg) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo, se lavó con agua y solución salina saturada en este
 20 orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (55.2 mg).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.96 (3H, s), 2.97

(1H, dt, J = 14.5, 5.9 Hz), 3.22 (1H, dt, J = 14.5, 5.7 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.66-4.73 (2H, m), 7.32-7.43 (3H, m).

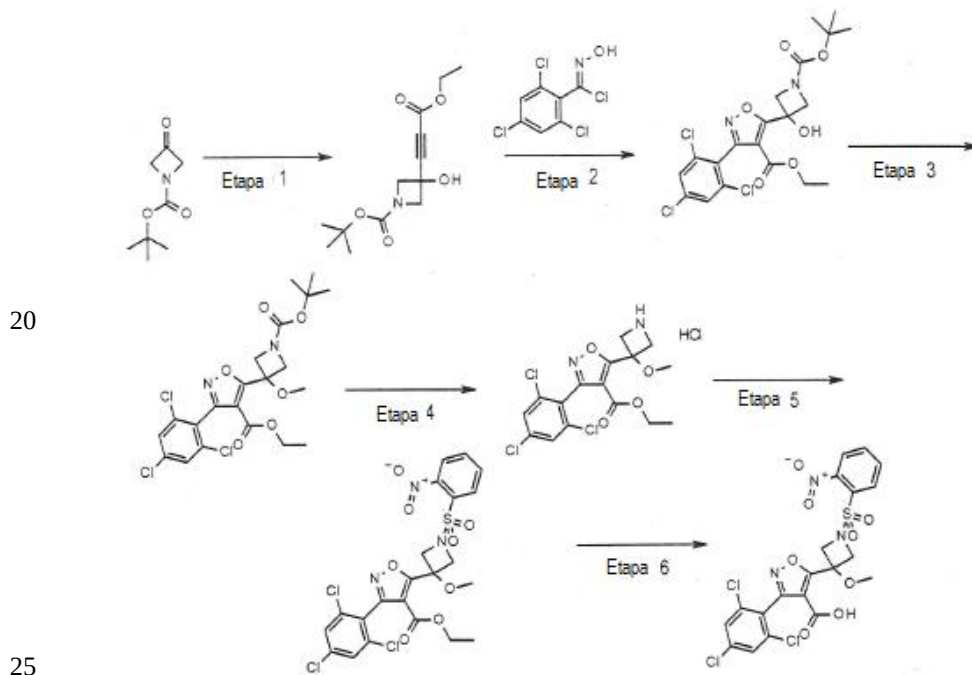
[Etapa 6] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-metil-oxetan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

5 El compuesto del título (68 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (95 mg) obtenido en la etapa precedente 5.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.20 (1H, ddd, J = 13.8, 7.1, 4.7 Hz), 4.88 (1H, dt, J = 11.3, 4.5 Hz), 4.92-5.00 (1H, m), 7.33-7.44 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia X-73] ácido 5-[3-metoxi-1-(2-nitrofenil)sulfonilazetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

15 [Fórmula 50]



[Etapa 1] 3-(3-etoxi-3-oxo-1-propinil)-3- hidroxiazetidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título (758 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-67
5 utilizando 3-oxoazetidin-1-carboxilatode ter-butilo (856 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.87 (1H, brs), 4.05 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.23-4.30 (4H, m).

[Etapa 2] 5-[1-(ter-butoxicarbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato
10 de etilo

El compuesto del título (876 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (758 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (9H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.22-4.28 (2H, m), 4.43-4.56 (2H, m), 6.05 (1H, s), 7.47 (2H, s).

[Etapa 3] 5-[1-(ter-butoxicarbonil)-3-metoxiazetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato
20 de etilo

El compuesto del título (732 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia X-67 utilizando el compuesto (876 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (9H, s), 3.20

(3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.31 (2H, d, J = 10.3 Hz), 4.52 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.46 (2H, s).

[Etapa 4] clorhidrato de 5-(3-metoxiazetidin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

5 El compuesto del título se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia X-62 utilizando el compuesto (732 mg) obtenido en la etapa precedente 3. El compuesto obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

10 [Etapa 5] 5-[3-metoxi-1-(2-nitrofenil)sulfonylazetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título (831 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia X-62
15 utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente 4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.17 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.76 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.46 (2H, s), 7.71-7.76 (3H, m), 8.7-8.12 (1H, m).

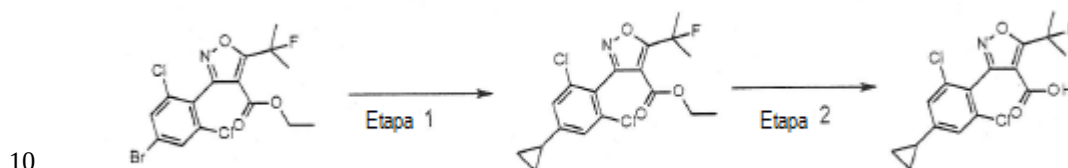
[Etapa 6] ácido 5-[3-metoxi-1-(2-nitrofenil)sulfonylazetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico
20

El compuesto del título (674 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (831 mg) obtenido en la etapa
25 precedente 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.75 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.47 (2H, s), 7.72-7.78 (3H, m), 8.7- 8.12 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia X-74] ácido 3-(2,6-dicloro-4-ciclopropilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

[Fórmula 51]



[Etapa 1] 3-(2,6-dicloro-4-ciclopropilfenil)-5-(2-flucropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión del compuesto (1.69 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-49, triciclohexilfosfina (200 mg), ácido ciclopropilborónico (368 mg), y fosfato de tripotasio (2.27 g) en tolueno (17.8 ml) y agua (3.6 ml), se adicionó paladio (80 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se adicionaron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.09 g).

15

20

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.74-0.78 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.05-1.10 (2H, m), 1.86-1.99 (7H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.09 (2H, s).

MS (m/z): 386 ($M+H$) $^+$.

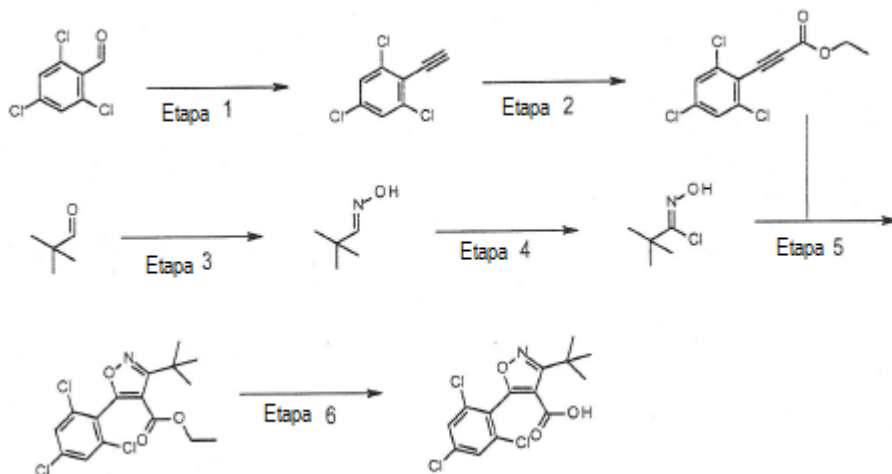
5 [Etapa 2] ácido 3-(2,6-dicloro-4-ciclopropilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

El compuesto del título (655 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1 utilizando el compuesto (1.09 g) obtenido en la etapa
10 precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (2H, add, $J = 5.7, 4.2, 2.1$ Hz), 1.5-1.11 (2H, m), 1.87-1.99 (7H, m), 7.09 (2H, s).

[Ejemplo de Referencia X-75] ácido 3-(ter-butil)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

15 [Fórmula 52]



[Etapa 1] 1,3,5-Tricloro-2-etinilbenceno

A una solución de 2,4,6-triclorobenzaldehído (1.68 g)
25 en metanol (80 ml), se adicionaron carbonato de potasio (2.22

g) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1.44 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la
5 mezcla se concentró bajo presión reducida. Se adicionó acetato de etilo al residuo obtenido, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en
10 columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.35 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (1H, s), 7.37 (2H, s).

[Etapa 2] 3-(2,4,6-triclorofenil)prop-2-inoato de etilo

15 A una solución del compuesto (1.35 g) obtenido en la etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (14 ml), se adicionó n-butil-litio (1.58 mol de solución en n-hexano, 4.6 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 30 minutos. Se adicionó cloroformiato de etilo (0.82
20 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 1.5 horas y luego se vertió en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó vigorosamente. Después de la separación en dos capas, la capa orgánica se lavó con agua y
25 solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (732 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.39 (2H, s).

[Etapa 3] (1E)-2,2-Dimetilpropanal exima

A una solución de 2,2-dimetilpropanal (2.0 ml) en etanol (11 ml), se adicionaron clorhidrato de hidroxilamina
10 (1.4 g) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (45 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se hizo
acídica por la adición de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con éter
15 dietílico. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (790 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 7.35 (1H, s), 7.77 (1H, brs).

20 [Etapa 4] cloruro de (1Z)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidóilo

A una solución del compuesto (303 mg) obtenido en la etapa precedente 3 en N,N-dimetilformamida (6 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (401 mg), y la mezcla se agitó durante la
25 noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó

con éter dietílico, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (473 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9H, s), 7.52 (1H, s).

[Etapa 5] 3-(ter-butil)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (278 mg) obtenido en la etapa precedente 2 y el compuesto (407 mg) obtenido en la etapa
10 precedente 4 en N,N-dimetilformamida (5 ml), se adicionó lentamente trietilamina (0.83 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se agitó a 50°C durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este
15 orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (406 mg).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (9H, s), 4.12 (3H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.45 (2H, s).

[Etapa 6] ácido 3-(ter-butil)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico

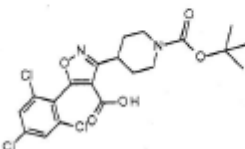
El compuesto del título (211 mg) se obtuvo por el
25 mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia X-1

utilizando el compuesto (406 mg) obtenido en la etapa precedente 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 7.45 (2H, s).

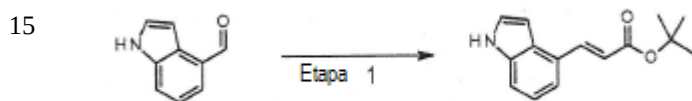
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia X-15.

[Tabla 26]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
X-76	ácido 3-[1-(ter-butoxicarbonil)-4-piperidil]-s-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxílico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(9H,s), 1.75-1.90(2H,brm), 2.03-2.13(2H,m), 2.81-3.02(2H,brm), 3.34-3.46(1H,m), 4.11-4.30(2H,brm), 7.46(2H,s).

[Ejemplo de Referencia E-1] (E)-3-(1H-indol-4-il)-prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 53]



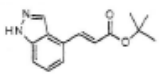
A una solución de 1H-indol-4-carbaldehído (30 g) en N,N-dimetilformamida (300 ml), se adicionaron dietilfosfonoacetato de ter-butilo (53.4 ml) y carbonato de potasio (60 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 9.5 horas. Después del enfriamiento, se adicionó agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). La fracción eluida se concentró bajo presión reducida. Se adicionó n-diexano al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego, la suspensión se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (41.3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 6.55 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.84 (1H, brs), 7.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.32 (1H, brs).

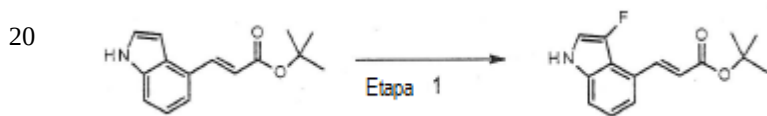
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia E-1.

[Tabla 27]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
E-2	(E)-3-(1H-indazol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.57(9H,s),6.61(1H,d, $J=16.3\text{Hz}$),7.35-7.43(2H,m),7.53(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$),7.93(1H,d, $J=15.7\text{Hz}$),8.35(1H,s),10.26(1H,brs).

[Ejemplo de Referencia E-3] (E)-3-(3-fluoro-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 54]



[Etapa 1]

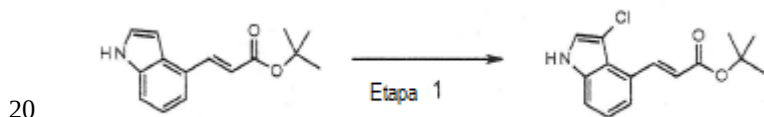
A una solución mezclada del compuesto (1.6,0 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-1 en acetona (13 ml) y acetonitrilo (20 ml), se adicionó

bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonia-biciclo[2.2.2]octano (2.70 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua (50 ml), y solución salina saturada (50 ml) en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (74 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9K, s), 6.51 (1H, dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.70 (1H, brs), 8.26 (1H, d, $J = 15.7$ Hz). MS (m/z): 260 (M-H^+).

[Ejemplo de Referencia E-4] (E)-3-(3-cloro-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 55]



[Etapa 1]

A una solución del compuesto (1.20 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-1 en N,N-dimetilformamida (20 ml), se adicionó N-clorosuccinimida (659 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de

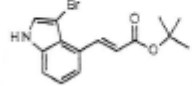
25

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.25 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 6.41 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21 (1H, brs), 8.90 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

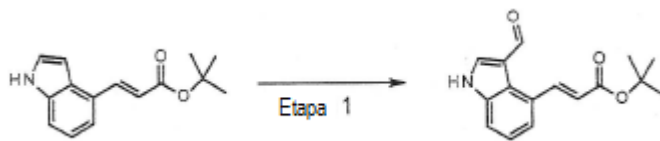
El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia E-4.

[Tabla 28]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
E-5	(E)-3-(3-bromo-1H-indol-4-yl)prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.56(9H,s),6.39(1H,d, $J=15.7\text{Hz}$),7.20-7.31(2H,m),7.40(1H,d, $J=8.5\text{Hz}$),7.46(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$),8.32(1H,brs),9.04(1H,d, $J=15.7\text{Hz}$).

[Ejemplo de Referencia E-6] (E)-3-(3-formil-1H-indol-4-yl)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 56]



[Etapa 1]

A una solución de N,N-dimetilformamida (0.883 g) en 1,2-dicloroetano (65 ml), se adicionó una solución de cloruro de oxalilo (1.3 ml) en 1,2-dicloroetano (7 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la

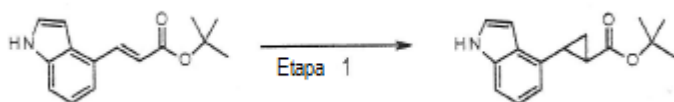
mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 20 minutos. El compuesto (2.45 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-1 se adicionó a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Se adiciono una solución de sodio acuoso al 10% (50 ml) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 2 horas. Después de la separación en dos capas, la capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.99 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 6.41 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.21 (2H, d, $J = 16.3$ Hz), 10.03 (1H, s).

MS (m/z): 270 (M-H) $^-$.

[Ejemplo de Referencia E-7] 2-(1H-indol-4-il)-ciclopropanocarboxilato de ter-butilo

[Fórmula 57]



[Etapa 1]

Se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio en sulfóxido de dimetilo (2 ml). A la solución, se adicionó ter-butóxido de potasio (138 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto (150 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-1 se adicionó a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se adicionó solución salina saturada a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (66.9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.43 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.56-1.62 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.75-2.81 (1H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 6.73-6.77 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 8.23 (1H, br).

MS (ESI): 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia E-8] (E)-3-(3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 58]



[Etapa 1]

A una solución de 4-bromo-3-metil-1H-indol (15 g) en N,N-dimetilformamida (500 ml), se adicionaron N,N-di(propan-2-il)etilamina (18.7 ml), tris(2-metilfenil)fosfina (2.2 g),
5 acetato de paladio (0.8 g), y acrilato de ter-butilo (15.7 ml), y la mezcla se agitó a 140°C durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento, agua se adicionó a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada
10 en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). La fracción eluida se concentró bajo presión reducida. Se
15 adicionó n-Hexano al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego, la suspensión se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (15.6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.56 (3H, s), 6.39 (1H, d, J =
20 15.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 15.7 Hz).

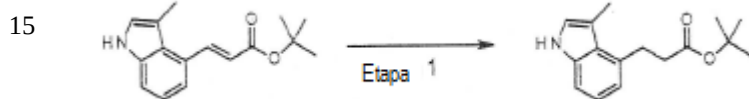
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo de Referencia E-8.

25 [Tabla 29]

Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
E-9	(E)-3-(7-fluoro-1H-indol-4-yl)prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.56(9H,s), 6.48(1H,d,J=16.3Hz), 6.87-6.88(1H,m), 6.91(1H,dd,J=10.9,8.5Hz), 7.28-7.29(1H,m), 7.34(1H,dd,J=3.0,1.5Hz), 7.93(1H,d,J=16.3Hz), 8.49(1H,brs).
E-10	(E)-3-(1H-indol-4-yl)-2-metil-prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.58(9H,s), 2.08(3H,s), 6.62(1H,s), 7.14-7.31(3H,m), 7.38(1H,d,J=7.9Hz), 7.99(1H,s), 8.26(1H,brs).
E-11	(E)-3-(1H-pirrol-2,5-bipiridin-4-yl)prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(9H,s), 6.69(1H,d,J=15.7Hz), 6.75-6.78(1H,m), 7.22(1H,d,J=5.4Hz), 7.43-7.46(1H,m), 7.91(1H,d,J=15.7Hz), 8.34(1H,d,J=5.4Hz), 10.05(1H,brs). MS(ESI): 245(M+H) $^+$.
E-12	(E)-3-(indolin-4-yl)prop-2-enoato de ter-butilo 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(9H,s), 3.16(1H,t,J=8.5Hz), 3.60(1H,t,J=8.5Hz), 6.29(1H,d,J=15.7Hz), 6.63(1H,d,J=7.9Hz), 6.91(1H,d,J=7.3Hz), 7.02(1H,dd,J=7.9,7.3Hz), 7.62(1H,d,J=15.7Hz). MS(ESI): 246(M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia E-13] 3-(3-metil-1H-indol-4-il)propanoato de ter-butilo

[Fórmula 59]



[Etapa 1]

A una solución del compuesto (3 64 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-8 en acetato de etilo (10 ml), se adicionó catalizador de carbono sobre paladio al 10% (húmedo, 152 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante

20

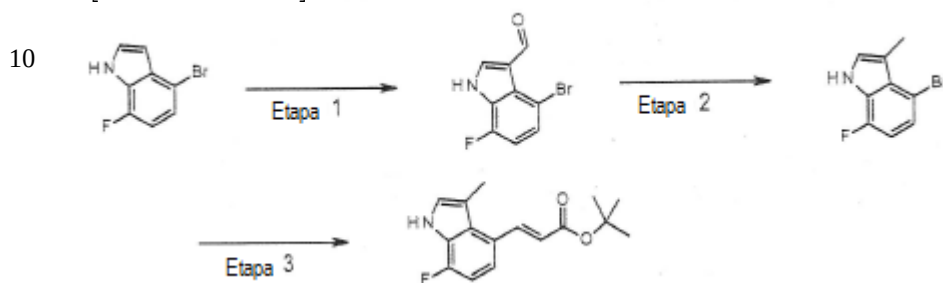
25

cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (306 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.51 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.58-2.64 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.94
5 (1H, q, $J = 1.2$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.88 (1H, brs).

[Ejemplo de Referencia E-14] (E)-3-(7-fluoro-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 60]



[Etapa 1] 4-Bromo-7-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído

15 El compuesto del título (502 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-6 utilizando 4- bromo-7-fluoro-1H-indol (1.10 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91 (1H, dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.10 (1H, brs),
20 10.92 (1H, s).

MS (m/z): 242 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] 4-Bromo-7-fluoro-3-metil-1H-indol

A una solución mezclada del compuesto (500 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en tolueno (10 ml) y
25 tetrahidrofurano (2 ml), se adicionó hidruro de bis(2-

metoxietoxi)-aluminio de sodio (65% de solución en tolueno, 1.89 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se adicionó a la
 5 solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna
 10 de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (357 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 10.3, 8.5$ Hz), 7.00-7.03 (1H, brm), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 8.12 (1H, brs).

15 MS (m/z): 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Etapa 3] (E)-3-(7-fluoro-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

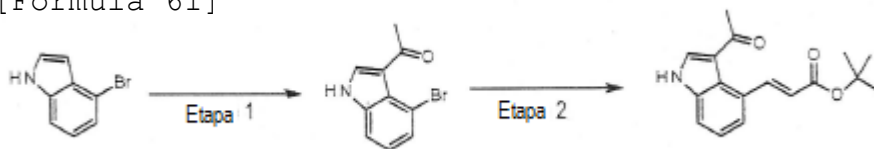
El compuesto del título (366 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-8
 20 utilizando el compuesto (354 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.54 (3H, s), 6.33 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 10.6, 8.2$ Hz), 7.05-7.05 (1H, brm), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz), 8.14 (1H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

25

[Ejemplo de Referencia E-15] (E)-3-(3-acetil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 61]



[Etapa 1] 1-(4-Bromo-1H-indol-3-il)etanona

A una solución de 4-bromo-1H-indol (1.96 g) en diclorometano (20 ml), se adicionaron cloruro de acetilo (1.18 g) y tetracloruro de estaño (1.0 mol de solución en
10 diclorometano, 15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y celite a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró. Después de la
15 separación en dos capas, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con diclorometano/n-hexano para obtener el compuesto del título (2.02 g).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 7.11-7.14 (1H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.63 (1H, brs).

[Etapa 2] (E)-3-(3-acetil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (2.02 g) se obtuvo por el
25 mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-8

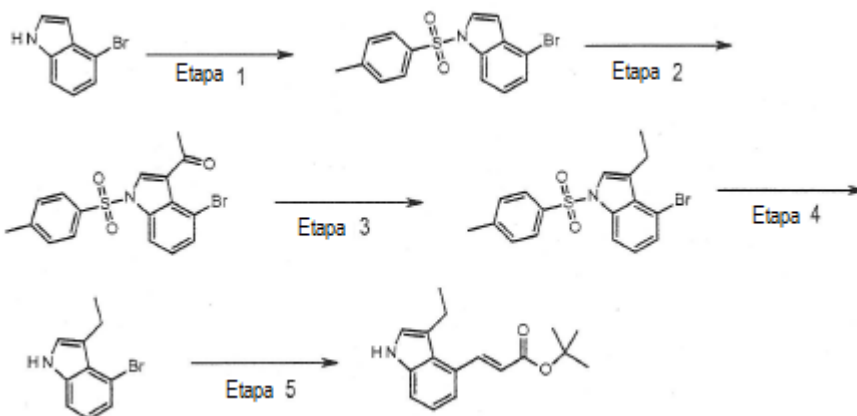
utilizando el compuesto (2.02 g) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, rs), 2.58 (3H, s), 6.31 (1H, d=15.7 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.5$ Hz),
 5 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.98-7.99 (1, m), 8.83 (1H, s), 9.24 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

[Ejemplo de Referencia E-16] (E)-3-(3-etil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

[Fórmula 62]

10



15

[Etapa 1] 4-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol

A una solución de 4-bromo-1H-indol (6.18 g) en
 20 tolueno (50 ml), se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50% (24.6 g) y cloruro de p-sulfonilo (6.4 g), se adicionó bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó agua a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa
 25 orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con diclorometano/n-hexano para obtener el compuesto del título (9.33 g).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[Etapa 2] 1-[4-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-
10 indol-3-il]etanona

A diclorometano (60 ml), cloruro de aluminio (10.7 g) y anhídrido acético (5.44 g) se adicionaron bajo enfriamiento con hielo. Después de la confirmación de que se disolvió el cloruro de aluminio, el compuesto (9.33 g) obtenido en la etapa
15 precedente 1 se adicionó al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de aluminio, y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio
20 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con diclorometano/n-hexano para obtener el compuesto del título (9.15 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.20-7.22 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.4 (1H, s).

25

[Etapa 3] 4-Bromo-3-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-
1H-indol

A una solución mezclada de ácido trifluoroacético (20 ml) y diclorometano (15 ml), el compuesto (8.01 g) obtenido en la etapa precedente 2 y borohidruro de sodio (7.72 g) se adicionaron bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo/diclorometano) para obtener el compuesto del título (6.61 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (3H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.36-7.37 (2H, m), 7.73 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[Etapa 4] 4-Bromo-3-etil-1H-indol

Una mezcla del compuesto (1.10 g) obtenido en la etapa precedente 3, magnesio (0.29 g), cloruro de amonio (83.8 mg), y metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución

salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para
5 obtener el compuesto del título (0.51 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 8.01 (1H, brs).

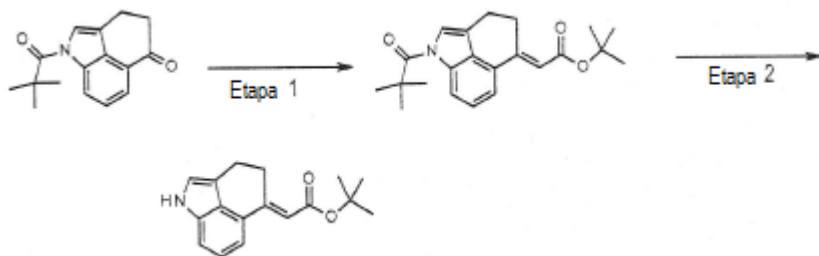
[Etapa 5] (E)-3-(3-etil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

10 El compuesto del título (1.21 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-8 utilizando el compuesto (1.23 g) obtenido en la etapa precedente 4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.56 (9H, s), 3.0
15 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.5-7.06 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.44 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

[Ejemplo de Referencia E-17] (2E)-(3,4- dihidro- benzo[cd]indol-5(1H)-ilidenetanoato de ter-butilo

20 [Fórmula 63]



25 [Etapa 1] (2E)-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-3,4-dihidro-

benzo[cd]indol-5(1H)-ilidenetanoato de ter-butilo

A una solución de dietilfosfonoacetato de ter-butilo (1.12 ml) en tetrahidrofurano (5 ml), se adicionó hidruro de sodio (55% de aceite, 190 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la
 5 mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de 1-(2,2-dimetilpropanoil)-3,4-dihidrobenczo[cd]indol-5(1H)-ona
 Tetrahedron Lett., 39, 8729-8732 (1998)] (1.01 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se adicionó a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
 10 La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
 15 hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4 90 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9K, s), 1.55 (9H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.43 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.44 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43-7.48 (2K, m), 8.33 (1H, d, J = 7.9 Hz).

20 [Etapa 2] (2E)-(3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-ilidenetanoato de ter-butilo

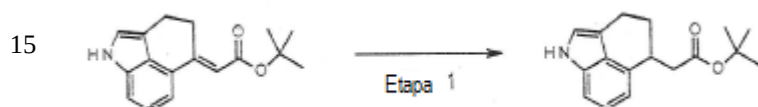
A una solución mezclada del compuesto (4 90 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (3 ml), se adicionó solución de hidróxido de sodio
 25 acuoso 1 N (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (298 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.98-3.03 (2H, m), 3.43- 3.49 (2H, m), 6.45 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 6.94-6.95 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.93 (1H, brs).

[Ejemplo de Referencia E-18] 1,3,4,5- tetrahidro-benzo[cd]indel-5-ilacetato de ter-butilo

[Fórmula 64]

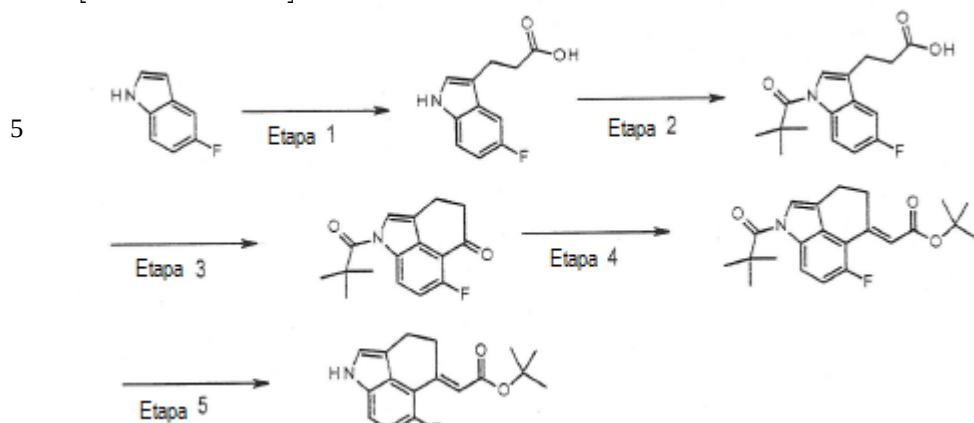


[Etapa 1] El compuesto del título (90 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-13 utilizando el compuesto (149 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia E-17.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.86-1.96 (1H, m), 2.08- 2.21 (1H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 14.8, 8.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz), 2.82-2.97 (2H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 6.85-6.91 (2H, m), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, brs).

[Ejemplo de Referencia E-19] (2E)-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzo[cd]indol-5(1H)-ilidenetanoato de ter-butilo

[Fórmula 65]



[Etapa 1] ácido 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propanoico

Una mezcla de 5-fluoro-1H-indol (2.03 g), ácido acético (15 ml) y ácido acrílico (2.27 ml) se agitó a 90°C durante 3 días. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuoso 3 N al residuo obtenido, y la mezcla se agitó. Luego, la materia insoluble se filtró. El filtrado se lavó con éter dietílico, y la capa acuosa obtenida se hizo acídica por la adición de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.37 g).

15

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 (2H, t, 7.6 Hz), 6.90-6.99 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22-7.28 (2H,

25

m), 7.98 (1H, brs).

[Etapa 2] ácido 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]propanoico

A una solución del compuesto (2.37 g) obtenido en la
5 etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (57 ml), se adicionó
solución de n-butil-litio (1.6 mol de solución en n-hexano,
14.6 ml) a -78°C bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla
se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 5
minutos. Se adicionó cloruro pivaloilo (1.51 ml) a la solución
10 de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de
amonio se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento
con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El
extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó
15 sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo
presión reducida para obtener una forma cruda del compuesto del
título (3.21 g), que se utilizó en la siguiente reacción sin
que sea purificada.

[Etapa 3] 1-(2,2-Dimetilpropanoil)-6-fluoro-3,4-
20 dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-ona

A una solución del compuesto (2.85 g) obtenido en la
etapa precedente 2 en diclorometano (24.5 ml), se adicionó
cloruro de tionilo (2.86 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo
una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura
25 ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se

concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (24.5 ml) para preparar una solución de cloruro de ácido.

A una solución de cloruro de aluminio (2.87 g) en
5 diclorometano (24.5 ml), se adicionó cloruro de cloroacetilo (2.57 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo bajo una corriente de nitrógeno. Subsecuentemente, la solución de cloruro de ácido preparada se adicionó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se
10 calentó a reflujo durante 2.5 horas. La solución de reacción se adicionó a hielo, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
15 hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (662 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (SH, s), 2.89 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.20 (2H, q, $J = 4.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 10.9, 9.1$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J = 8.8, 3.9$ Hz).

20 [Etapa 4] (2E)-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzo[cd]indol-5(1H)-ilidenetanoato de terbutilo

El compuesto del título (192 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-17
25 utilizando el compuesto (662 mg) obtenido en la etapa

precedente 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.54 (9H, s), 2.91 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 9.1, 3.6 Hz).

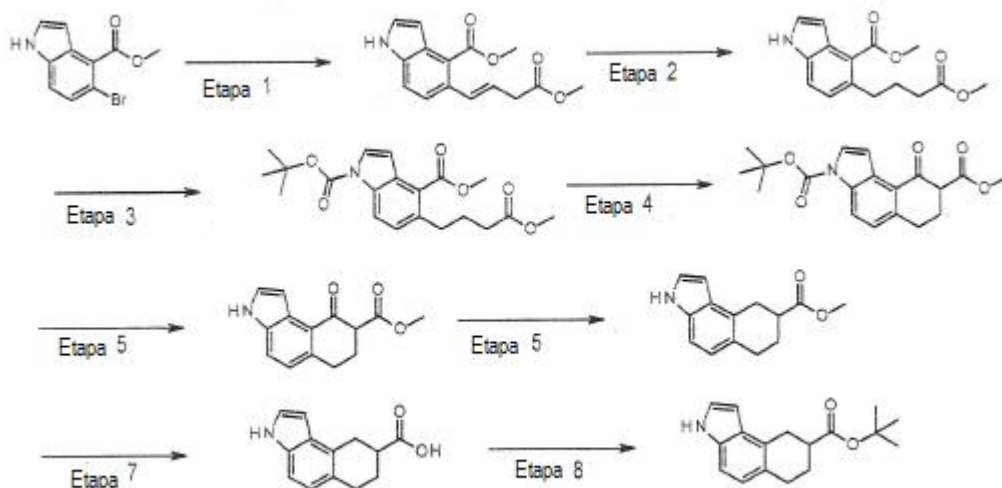
[Etapa 5] (2E)-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzo[cd]-indol-5(1H)-ilidenetanoato de ter-butilo

El compuesto del título (146 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia E-17 utilizando el compuesto (192 mg) obtenido en la etapa precedente 4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.42 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.70 (1H, s), 6.89-6.99 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.91 (1H, brs).

[Ejemplo de Referencia E-20] 6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-8-carboxilato de ter-butilo

[Fórmula 66]



[Etapa 1] 5-[(1E)-4-metoxi-4-oxobut-1-en-1-il]-1H-indol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo (W02004/O63198) (1.21 g) en N,N-dimetilformamida (9.5 ml), se adicionaron N,N-di(propan-2-il)etilamina (2.49 ml), tris(2-metilfenil)fosfina (580 mg), acetato de paladio (214 mg), y but-3-enoato de metilo (1.07 ml), y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando un aparato de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (990 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.32 (2H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.20 (1H, dt, $J = 15.7, 7.3$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 7.02-7.53 (4H, m), 8.29 (1H, brs).

[Etapa 2] 5-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (850 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia E-13 utilizando el compuesto (990 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (2H, tt, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 2.38 (2H, t, J

= 7.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.81-6.84 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, brs).

[Etapa 3] 4-metil-5-(4-metoxi-4-oxobutil)indol-1,4-
5 dicarboxilato de 1-ter-butilo

A una solución del compuesto (850 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en diclorometano (15 ml), se adicionaron trietilamina (0.86 ml), 4-dimetilaminopiridina (38 mg), y dicarbonato de di-ter-butilo (809 mg) bajo enfriamiento con
10 hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.00 g).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.93-2.02 (2H, m), 2.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.67 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[Etapa 4] 8-metil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo-
20 [e]indol-3,8-dicarboxilato de 3-ter-butilo

A una solución de di(propan-2-il)amida de litio (1.09 mol de solución en tetrahidrofurano, 7.33 ml), una solución del compuesto (1.00 g) obtenido en la etapa precedente 3 en tetrahidrofurano (5 ml) se adicionó gota a gota a -78°C, y la
25 mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se

vertió en una solución mezclada de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N y se agitó vigorosamente, y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
5 destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (809 mg).

[Etapa 5] 9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]-
10 indol-8-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (809 mg) obtenido en la etapa precedente 4 en diclorometano (7.9 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (7.9 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La
15 solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (695 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38-2.48 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 3.06-3.24 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J =$
20 3.6 Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[Etapa 6] 6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-8-carboxilato de metilo

El compuesto (547 mg) obtenido en la etapa precedente 5 se disolvió por la adición de acetato de etilo (5 ml),
25 metanol (10 ml), diclorometano (3 ml), y ácido acético (0.13

ml), y luego, se adicionó un catalizador de carbono sobre paladio al 5% (húmedo, 547 mg) a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50°C durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, luego se vertió con nitrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (111 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-1.98 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.85 (1H, tdd, J= 11.2, 5.5, 2.9 Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 16.6, 11.2 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 16.9, 5.4 Hz), 3.76 (3H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17-7.22 (2R, m), 8.13 (1H, brs).

[Etapa 7] ácido 6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-8-carboxílico

A una solución mezclada del compuesto (111 mg) obtenido en la etapa precedente 6 en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml), se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N al residuo obtenido, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El

solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (104 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.02 (1H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.91 (1H, tdd, $J = 10.9, 5.5, 2.9$ Hz), 2.95-3.02 (2H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 8.14 (1H, brs).

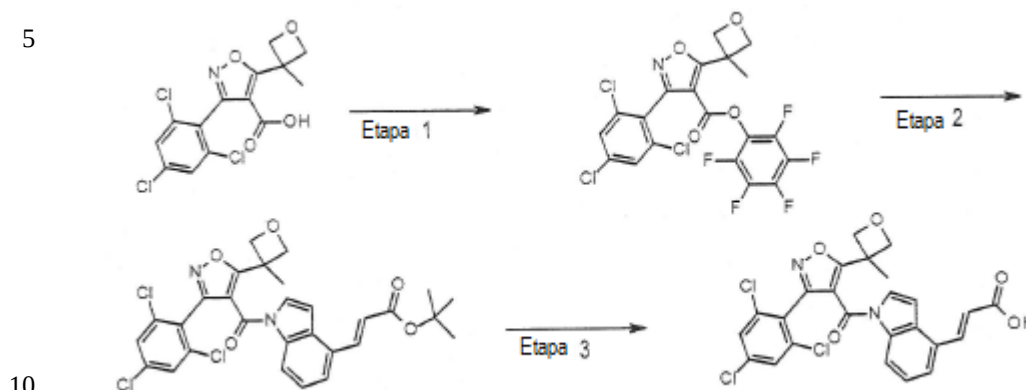
[Etapa 8] 6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-8-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión del compuesto (104 mg) obtenido en la etapa precedente 7 en tolueno (5 ml), se adicionó di-ter-butilacetal de N,N- dimetilformamida (1.2 ml) a 70°C , y la mezcla se agitó a 90°C durante 45 minutos. Después del enfriamiento, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (82 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.80-1.93 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.72 (1H, tdd, $J = 11.2, 5.4, 2.8$ Hz), 2.90-2.97 (2H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 8.12 (1H, brs).

[Ejemplo 1] ácido (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 67]



[Etapa 1] 5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

A una solución del compuesto (10.2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-11 en diclorometano (100 ml), se

15 adicionaron N,N-di(propan-2-il)amina (7.6 ml) y trifluoroacetato de pentafluorofenilo (7.3 ml) gota a gota en este orden bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se

20 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/diclorometano) para obtener el compuesto del título (11.4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (3H, s), 4.70 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.21 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.46 (2H, s).

25 [Etapa 2] (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-

(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-
prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (4.98 g) obtenido en el
Ejemplo de Referencia E-1 en N,N-dimetilformamida (60 ml), se
5 adicionó lentamente hidruro de sodio (55% de aceite, 936 mg)
bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 45 minutos. Se adicionó una solución del
compuesto (10.3 g) obtenido en la etapa precedente 1 en N,N-
dimetilformamida (50 ml) a la solución de reacción
10 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó agua a la
solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido
por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó
con agua y solución salina saturada en este orden y luego
15 se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se
purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título
(11.9 g).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (9H, s), 1.92 (3H, s), 4.60 (2H,
d, J = 6.7 Hz), 5.12 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.45 (1H, d, J =
16.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.13 (1H, d, J =
4.2 Hz), 7.31 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H,
d, J = 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 16.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5
25 Hz).

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-prop-2-enoico

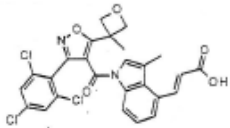
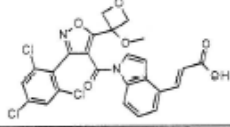
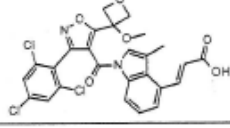
A una solución del compuesto (11.9 g) obtenido en la
 5 etapa precedente 2 en tetrahidrofurano (20 ml), se adicionó
 ácido fórmico (120 ml), y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con
 diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada en
 este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
 10 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel
 de sílice (diclorometano/metanol). La fracción eluida se
 concentró bajo presión reducida, y se adicionó una solución
 mezclada de n-hexano/diclorometano al residuo obtenido. El
 15 sólido resultante se recolectó por filtración y se secó para
 obtener el compuesto del título (7.61 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.13
 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.74 (1H, d, J
 = 4.2 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.32 (2H, s), 7.40 (1H, t,
 20 $J = 7.3$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.5 (1H, d, $J = 15.7$
 Hz), 8.34 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

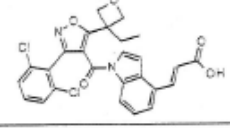
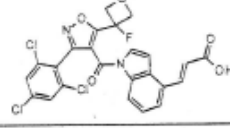
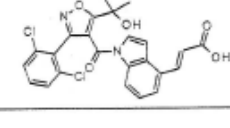
MS (m/z): 531 ($M+H$) $^+$.

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo
 método como en el Ejemplo 1 utilizando los compuestos obtenidos
 25 en los Ejemplos de Referencia.

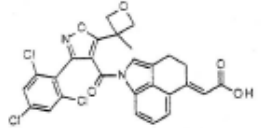
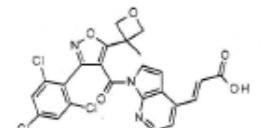
[Tabla 30]

Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
2	X-11 E-8	ácido (2E)-3-(3-metil-1-[[5-(3-metiloxtetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.93(3H,s), 2.32(3H,s), 4.63(2H,d,J=6.0Hz), 5.13(2H,d,J=6.0Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.90(1H,s), 7.31(2H,s), 7.36(1H,t,J=7.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.35(1H,d,J=8.5Hz), 8.42(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 545(M+H) ⁺ .
3	X-69 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[5-(3-metoxioxtetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 3.27(3H,s), 4.90(2H,d,J=7.9Hz), 5.14(2H,d,J=7.9Hz), 6.57(1H,d,J=16.3Hz), 6.83(1H,d,J=4.2Hz), 7.16(1H,d,J=4.2Hz), 7.38(2H,s), 7.39(1H,t,J=7.9Hz), 7.60(1H,d,J=7.9Hz), 8.09(1H,d,J=15.7Hz), 8.38(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 547(M+H) ⁺ .
4	X-69 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(3-metoxioxtetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.38(3H,s), 3.28(3H,s), 4.90(2H,d,J=7.9Hz), 5.14(2H,d,J=7.9Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.88(1H,s), 7.33-7.39(3H,m), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.39(1H,d,J=7.9Hz), 8.46(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 561(M+H) ⁺ .

[Tabla 31]

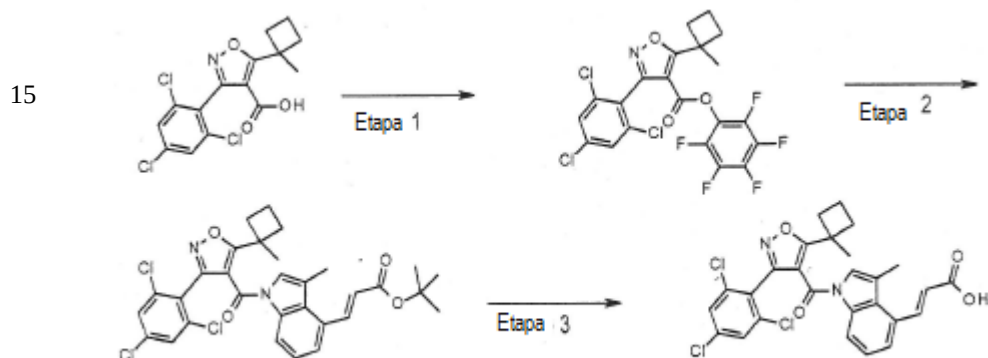
5	X-13 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-etiloxtetan-3-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.00(3H,t,J=7.3Hz), 2.35(2H,q,J=7.3Hz), 4.68(2H,d,J=6.7Hz), 5.12(2H,d,J=6.7Hz), 6.54(1H,d,J=16.3Hz), 6.70(1H,d,J=3.6Hz), 7.17(1H,d,J=3.6Hz), 7.30(2H,s), 7.39(1H,t,J=8.2Hz), 7.57(1H,d,J=7.3Hz), 8.03(1H,d,J=15.7Hz), 8.32(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 545(M+H) ⁺ .
6	X-70 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[5-(3-fluorooxtetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 5.04(2H,dd,J=22.4,9.1Hz), 5.25(2H,dd,J=23.6,9.1Hz), 6.57(1H,d,J=15.7Hz), 6.85(1H,d,J=3.6Hz), 7.17(1H,d,J=3.6Hz), 7.37-7.43(3H,m), 7.61(1H,d,J=7.9Hz), 8.09(1H,d,J=15.7Hz), 8.37(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 535(M+H) ⁺ .
7	X-71 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.80(6H,s), 3.55(1H,brs), 6.52(1H,d,J=16.3Hz), 6.66(1H,d,J=4.2Hz), 7.18-7.30(4H,m), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.56(1H,d,J=7.9Hz), 8.01(1H,d,J=16.3Hz), 8.39(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 485(M+H) ⁺ .

[Tabla 32]

8	X-11 E-17	ácido (2E)-1-[5-(3-metioxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[co]indol-5(1H)-ilidenjetanoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.92(3H,s), 2.76(2H,t,J=6.7Hz), 3.37(2H,t,J=6.7Hz), 4.62(2H,d,J=6.7Hz), 5.13(2H,d,J=6.7Hz), 6.53(1H,s), 6.81(1H,s), 7.31(2H,s), 7.37(1H,t,J=7.9Hz), 7.50(1H,d,J=7.9Hz), 8.11(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 557(M+H)⁺.
9	X-11 E-11	ácido (2E)-3-[1-[5-(3-metioxetan-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-pirrol-2,3-b]pindin-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.78(3H,s), 4.52(2H,d,J=6.0Hz), 5.01(2H,d,J=6.0Hz), 6.81(1H,d,J=15.7Hz), 7.13(1H,d,J=4.2Hz), 7.54(2H,s), 7.58(1H,d,J=4.8Hz), 7.78(1H,d,J=15.7Hz), 7.90(1H,d,J=4.2Hz), 8.25(1H,d,J=4.8Hz), 12.86(1H,brs). MS(m/z): 532(M+H)⁺.

[Ejemplo 10] ácido (2E)-3-(3-metil-1-{[5-(1-metilciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 68]



20 [Etapa 1] 5-(1-metilciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

El compuesto del título (0.123 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (0.109 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-14.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (3H, s), 1.92-2.01 (1H, m), 2.14-2.30

(3H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 7.44 (2H, s).

MS (m/z): 526 (M+H)⁺.

[Etapa 2] (2E)-3-(3-metil-1-{[5-(1-metilciclobutil)-
3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-
5 il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (0.103 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (0.123 g) obtenido en la etapa precedente 1 y el compuesto (0.054 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-8.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 1.67 (3H, s), 1.88-2.22 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.56-2.63 (2H, m), 6.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.29-7.33 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.5 Hz).

MS (m/z): 599 (M+H)⁺.

15 [Etapa 3] ácido (2E)-3-(3-metil-1-{[5-(1- metil-
ciclobutil)-3-(2,4,6-trichicrofenil)-i,2-oxazol-4-il]carbonil}-
1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (0.100 g) obtenido en la etapa precedente 2 en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido
20 trifluoroacético (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionaron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua
25 y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se

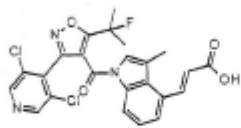
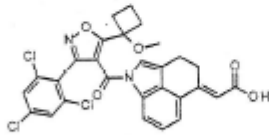
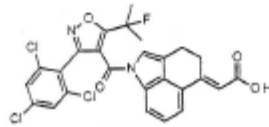
destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.072 g).

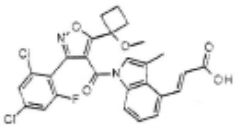
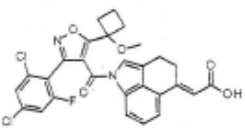
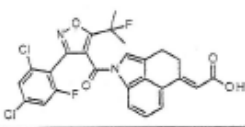
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, s), 1.88–2.17 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.56–2.64 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS (m/z): 543 ($M+H$) $^+$.

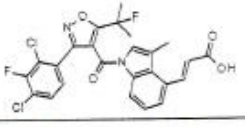
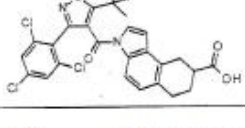
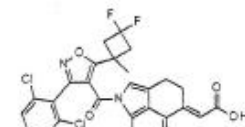
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 1 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 33]

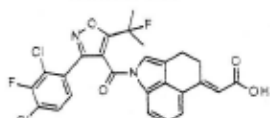
Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
11	X-21 E-8	ácido (2E)-3-[1-[(3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]-prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90(6H, d, $J=21.8$ Hz), 2.41(3H, d, $J=1.2$ Hz), 6.45(1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.98(1H, s), 7.35(1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.57(1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.42–8.53(4H, m). MS(m/z): 502($M+H$) $^+$.
12	X-15 E-17	ácido (2E)-[1-[5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97–2.08(2H, m), 2.41–2.48(2H, m), 2.65–2.72(2H, m), 2.87(2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.15(3H, s), 3.43(2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.52(1H, s), 6.91(1H, s), 7.35(1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.38(2H, s), 7.50(1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.18(1H, d, $J=7.9$ Hz). MS(m/z): 571($M+H$) $^+$.
13	X-20 E-17	ácido (2E)-[1-[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87(6H, d, $J=21.8$ Hz), 2.87(2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.42(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.53(1H, s), 6.95(1H, s), 7.33–7.39(3H, m), 7.51(1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.19(1H, d, $J=7.3$ Hz). MS(m/z): 547($M+H$) $^+$.

14	X-16 E-8	ácido (2E)-3-{1-[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(1-metoxi-ciclobutil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.98-2.06(2H,m), 2.41-2.50(2H,m), 2.42(3H,s), 2.61-2.72(2H,m), 3.13(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.94(1H,s), 7.09(1H,dd,J=8.5,1.8Hz), 7.26-7.28(1H,m), 7.34(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.43(1H,d,J=7.9Hz), 8.50(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 543(M+H) ⁺ .
15	X-16 E-17	ácido (2E)-{1-[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(1-metoxi-ciclobutil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[co]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.98-2.05(2H,m), 2.41-2.49(2H,m), 2.64-2.72(2H,m), 2.87(2H,t,J=7.0Hz), 3.15(3H,s), 3.43(2H,t,J=7.0Hz), 6.53(1H,s), 6.87(1H,s), 7.08(1H,dd,J=9.1,1.8Hz), 7.25-7.27(1H,m), 7.35(1H,t,J=7.9Hz), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.14(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 555(M+H) ⁺ .
16	X-23 E-17	ácido (2E)-{1-[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[co]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.87(6H,d,J=21.2Hz), 2.81-2.90(2H,m), 3.37-3.46(2H,m), 6.53(1H,s), 6.89(1H,s), 7.02-7.08(1H,m), 7.32-7.39(1H,m), 7.48-7.53(1H,m), 8.13(1H,brs). MS(m/z): 529(M+H) ⁺ .

[Tabla 35]

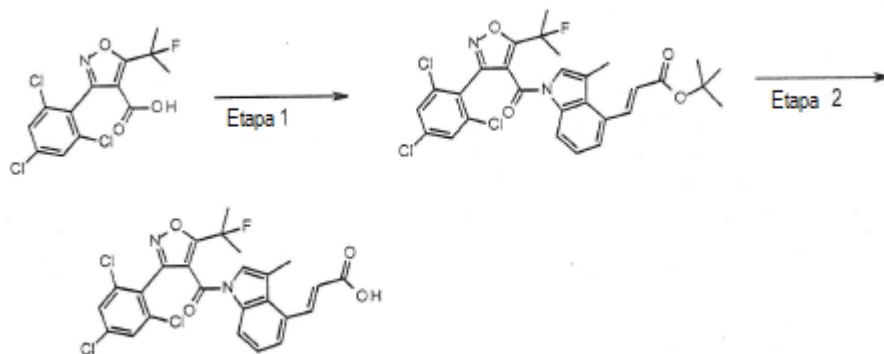
17	X-48 E-8	ácido (2E)-3-{1-[3-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.86(6H,d,J=21.2Hz), 2.42(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.95(1H,s), 7.23-7.28(1H,m), 7.33-7.39(2H,m), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.37-8.44(1H,m), 8.48(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 519(M+H) ⁺ .
18	X-20 E-20	ácido 3-{[5-(2-fluoro-propan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-5-ácido 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.85(6H,d,J=21.8Hz), 1.85-2.00(1H,m), 2.27-2.35(1H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.11(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 3.24(1H,dd,J=16.6,5.7Hz), 6.57(1H,d,J=4.2Hz), 7.08(1H,d,J=8.5Hz), 7.17(1H,d,J=4.2Hz), 7.35(2H,s), 8.13(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 549(M+H) ⁺ .
19	X-51 E-17	ácido (2E)-{1-[5-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[co]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.76(3H,s), 2.73-2.82(4H,m), 3.17-3.28(2H,m), 3.38(2H,t,J=6.7Hz), 6.53(1H,s), 6.83(1H,s), 7.31(2H,s), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.14(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 591(M+H) ⁺ .

[Tabla 36]

20	X-48 E-17	ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.86(6H,d,J=21.3Hz), 2.81-2.97(2H,m), 3.43(2H,t,J=6.7Hz), 6.53(1H,s), 6.82-6.98(1H,m), 7.25-7.31(1H,m), 7.32-7.42(2H,m), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.04-8.33(1H,brn). MS(m/z): 531(M+H) ⁺ .
----	--------------	--	--

[Ejemplo 21] ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 69]



[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-20 y N,N-dimetilformamida (10 µl) en diclorometano (6 ml), se adicionó cloruro de oxalilo (216 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener cloruro de ácido.

A una solución del compuesto (218 mg) obtenido en el

Ejemplo de Referencia E-8, N,N-di(propan-2-il)etilamina (0.19 ml), y 4-dimetilaminopiridina (7.0 mg) en diclorometano (3 ml), se adicionó una solución del cloruro de ácido en diclorometano (3 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se
 5 agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una solución mezclada de n-hexano, acetato de etilo, y agua y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
 10 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (171 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.88 (6H, d, $J = 21.8$ Hz), 2.41
 15 (3H, s), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 7.35 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS (m/z): 591 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-
 20 3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el compuesto (170 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

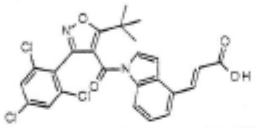
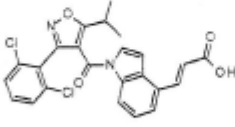
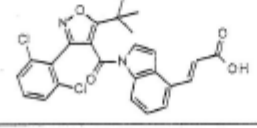
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 (6H, d, $J = 21.8$ Hz), 2.42 (3H, d, $J =$

1.2 Hz), 6.45 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.02 (1H, s), 7.35 (3H, t, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.48 (2H, dd, J = 13.0, 6.5 Hz).

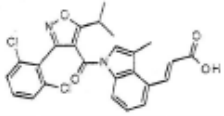
MS (m/z): 535 (M+H)⁺.

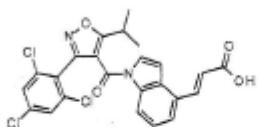
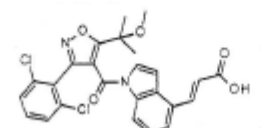
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 21 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 37]

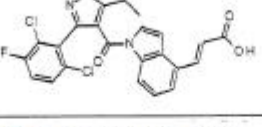
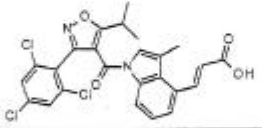
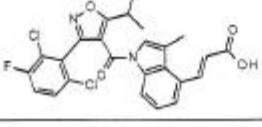
Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
22	X-5 E-1	ácido (2E)-3-(1-([5-(ter-butil)-3-2,4,6-tricloro-fenil]-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.44(9H,s), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.83(1H,d,J=4.2 Hz), 7.30(1H,d,J=3.6Hz), 7.32(2H,s), 7.39(1H,t,J=7.9Hz), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.08(1H,d,J=15.7 Hz), 8.45(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 517(M+H) ⁺ .
23	X-1 E-1	ácido (2E)-3-(1-([3-(2,6-diclorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.34(6H,d,J=6.7 Hz), 3.29-3.36(1H,m), 6.63(1H,d,J=16.3Hz), 7.04(1H,d,J=3.6Hz), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.47-7.52(1H,m), 7.55-7.60(3H,m), 7.73(1H,d,J=7.9Hz), 7.88(1H,d,J=15.7Hz), 8.21(1H,d,J=8.5Hz), 12.55(1H,brs).
24	X-4 E-1	ácido (2E)-3-(1-([5-(ter-butil)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.37(9H,s), 6.62(1H,d,J=16.3Hz), 7.05(1H,d,J=3.6 Hz), 7.37-7.54(5H,m), 7.74(1H,d,J=7.3Hz), 7.87(1H,d,J=16.3Hz), 8.25(1H,d,J=7.9Hz), 12.51(1H,brs).

[Tabla 38]

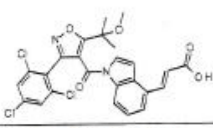
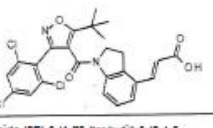
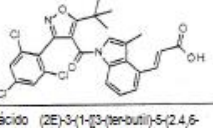
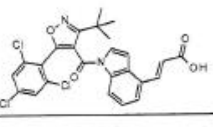
25	X-1 E-8	ácido (2E)-3-(1-([3-(2,6-diclorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.35(6H,d,J=6.6Hz), 2.32(3H,d,J=1.2Hz), 3.35(1H,m), 6.50(1H,d,J=15.7Hz), 7.34-7.38(2H,m), 7.48(1H,m), 7.56(2H,m), 7.69(1H,d,J=7.9Hz), 8.23(2H,dd,J=11.8,3.9Hz), 12.49(1H,s). MS(m/z): 483(M+H) ⁺ .
----	------------	---	---

26	X-2 E-1	ácido (2E)-3-{1-[[5-(propan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.44(6H,d,J=7.3 Hz), 3.29-3.41(1H,m), 6.57(1H,d,J=16.3 Hz), 6.82(1H,d,J=4.2 Hz), 7.28(1H,d,J=4.2 Hz), 7.35(2H,s), 7.40(1H,t,J=7.9 Hz), 7.59(1H,d,J=7.3 Hz), 8.09(1H,d,J=16.3 Hz), 8.38(1H,d,J=8.5 Hz). MS(m/z): 503(M+H) ⁺ .
27	X-18 E-1	ácido (2E)-3-{1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-metoxipropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.67(6H,s), 3.09(3H,s), 6.56(1H,d,J=15.7 Hz), 6.82(1H,d,J=3.6 Hz), 7.24-7.40(5H,m), 7.57(1H,d,J=7.9 Hz), 8.08(1H,d,J=15.7 Hz), 8.47(1H,d,J=8.5 Hz). MS(m/z): 499(M+H) ⁺ .

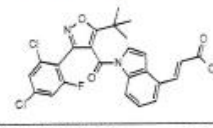
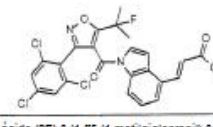
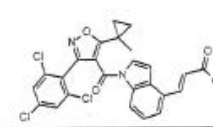
10 [Tabla 39]

28	X-3 E-1	ácido (2E)-3-{1-[[3-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.45(3H,d,J=7.0 Hz), 1.46(3H,d,J=7.0 Hz), 3.31-3.43(1H,m), 6.56(1H,d,J=16.0 Hz), 6.81(1H,d,J=3.9 Hz), 7.14(1H,t,J=8.6 Hz), 7.25-7.31(2H,m), 7.39(1H,t,J=8.0 Hz), 7.59(1H,d,J=7.4 Hz), 8.08(1H,d,J=16.0 Hz), 8.38(1H,d,J=8.2 Hz). MS(m/z): 487(M+H) ⁺ .
29	X-2 E-8	ácido (2E)-3-{1-[[5-(propan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.44(6H,d,J=7.3 Hz), 2.39(3H,s), 3.32-3.44(1H,m), 6.46(1H,d,J=15.7 Hz), 6.99(1H,s), 7.34(2H,s), 7.36(1H,t,J=7.9 Hz), 7.58(1H,d,J=7.9 Hz), 8.40(1H,d,J=7.9 Hz), 8.47(1H,d,J=15.7 Hz). MS(m/z): 517(M+H) ⁺ .
30	X-3 E-8	ácido (2E)-3-{1-[[3-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.45(6H,d,J=6.7 Hz), 2.36(3H,s), 3.34-3.47(1H,m), 6.45(1H,d,J=15.7 Hz), 6.99(1H,s), 7.12(1H,t,J=8.5 Hz), 7.21-7.31(1H,m), 7.35(1H,t,J=7.9 Hz), 7.56(1H,d,J=7.9 Hz), 8.39(1H,d,J=7.3 Hz), 8.45(1H,d,J=15.7 Hz). MS(m/z): 501(M+H) ⁺ .

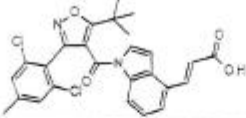
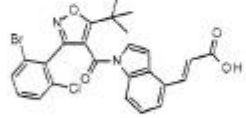
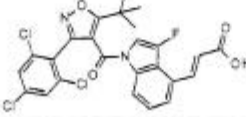
[Tabla 40]

31	X-68 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(2-metoxiprop-2-il)-3,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.66(6H,s), 3.07(3H,s), 6.57(1H,d,J=16.3Hz), 6.84(1H,d,J=3.6Hz), 7.30-7.41(4H,m), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.10(1H,d,J=16.3Hz), 8.47(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 533(M+H) ⁺ .
32	X-5 E-12	ácido (2E)-3-(1-[(5-(ter-butil)-3,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 3.03-3.29(2H,brn), 3.87-4.11(2H,brn), 6.39(1H,d,J=15.7Hz), 7.21-7.35(3H,m), 7.40(1H,s), 7.74(1H,d,J=15.7Hz), 8.15-8.25(1H,m). MS(m/z): 519(M+H) ⁺ .
33	X-5 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-(ter-butil)-3,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 3.39(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 7.00(1H,s), 7.28-7.33(2H,m), 7.36(1H,t,J=7.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.3Hz), 8.46(1H,d,J=15.7Hz), 8.46(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 531(M+H) ⁺ .
34	X-75 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(3-(ter-butil)-2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 6.55(1H,d,J=16.3Hz), 6.76(1H,d,J=3.6Hz), 7.25-7.29(1H,m), 7.29-7.35(2H,m), 7.41(1H,t,J=7.9Hz), 7.59(1H,d,J=7.9Hz), 8.06(1H,d,J=16.3Hz), 8.51(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 517(M+H) ⁺ .

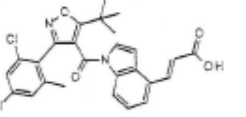
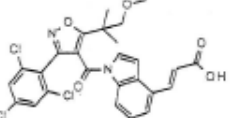
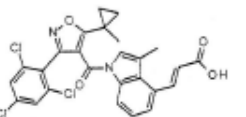
15 [Tabla 41]

35	X-6 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(2-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.81(1H,d,J=3.6Hz), 7.01(1H,ddd,J=8.9,2.0,1.0Hz), 7.20-7.21(2H,m), 7.40(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.08(1H,d,J=16.3Hz), 8.42(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 501(M+H) ⁺ .
36	X-20 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(2-fluoroprop-2-il)-3,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 6.57(1H,d,J=16.3Hz), 6.86(1H,d,J=3.6Hz), 7.32(1H,d,J=4.2Hz), 7.38-7.40(3H,m), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.10(1H,d,J=15.7Hz), 8.45(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 519(M+H) ⁺ .
37	X-17 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-metilciclopropil)-3,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.92-0.96(2H,m), 1.30(3H,s), 1.44(2H,dd,J=6.7,3.3Hz), 6.59(1H,d,J=16.3Hz), 6.90(1H,d,J=3.6Hz), 7.36-7.42(3H,m), 7.61(1H,d,J=7.9Hz), 8.13(1H,d,J=15.7Hz), 8.44(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 513(M+H) ⁺ .

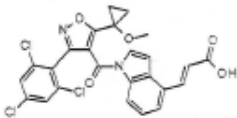
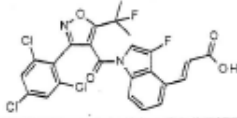
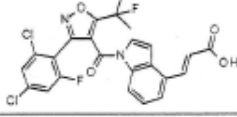
[Tabla 42]

38	X-7 E-1	(2E)-3-(1-[[5-(ter-butyl)-3-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.44(9H,s), 2.26(3H,s), 6.55(1H,d,J=16.3Hz), 6.79(1H,d,J=4.2Hz), 7.10(2H,s), 7.34(1H,d,J=4.2Hz), 7.38(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.08(1H,d,J=15.7Hz), 8.47(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 497(M+H) ⁺ .
39	X-8 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2-bromo-5-clorofenil)-5-(ter-butil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.45(9H,s), 6.55(1H,d,J=16.3Hz), 6.80(1H,d,J=3.6Hz), 7.15(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.30-7.41(3H,m), 7.48(1H,d,J=8.5Hz), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.08(1H,d,J=16.3Hz), 8.46(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 527(M+H) ⁺ .
40	X-5 E-3	ácido (2E)-3-(1-[[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-fluoro-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.45(9H,s), 6.56(1H,dd,J=16.0,2.1Hz), 7.10(1H,d,J=2.4Hz), 7.35(2H,brs), 7.44(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.67(1H,d,J=7.9Hz), 8.32(1H,t,J=16.3Hz), 8.46(1H,dd,J=8.5,1.8Hz). MS(m/z): 535(M+H) ⁺ .

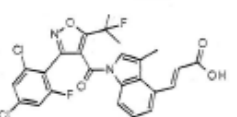
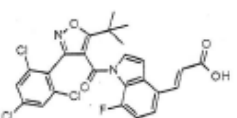
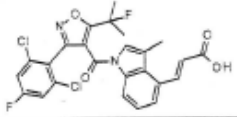
[Tabla 43]

41	X-9 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[5-(ter-butil)-3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.40(9H,s), 2.28(3H,s), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.84-6.88(1H,brm), 7.17(2H,d,J=24.2Hz), 7.28-7.42(2H,m), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.09(1H,d,J=15.7Hz), 8.43(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 497(M+H) ⁺ .
42	X-36 E-1	ácido (2E)-3-(1-[[5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.46(6H,s), 3.01(3H,s), 3.40-3.58(2H,brm), 6.55(1H,d,J=16.3Hz), 6.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.29(2H,s), 7.33-7.39(2H,m), 7.57(1H,d,J=7.3Hz), 8.07(1H,d,J=16.3Hz), 8.45(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 547(M+H) ⁺ .
43	X-17 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(1-metilciclopropil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0.92-0.97(2H,m), 1.33(3H,s), 1.42-1.46(2H,m), 2.45(3H,s), 6.47(1H,d,J=15.7Hz), 7.10(1H,s), 7.35-7.37(3H,m), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.5Hz), 8.51(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 527(M+H) ⁺ .

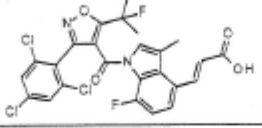
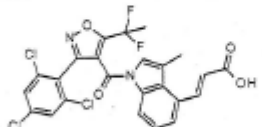
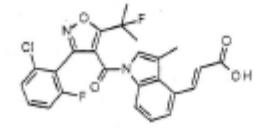
[Tabla 44]

44	X-35 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-metoxiciclopropil)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.38(2H,dd,J=8.2,5.7Hz), 1.53(2H,dd,J=7.9,5.4Hz), 3.19(3H,s), 6.57(1H,d,J=16.3Hz), 6.91(1H,d,J=3.6Hz), 7.36(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.41(2H,s), 7.45(1H,d,J=3.6Hz), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.11(1H,d,J=16.3Hz), 8.43(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 529(M-H).
45	X-20 E-3	ácido (2E)-3-(fluoro-1-[(5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 6.55(1H,dd,J=16.0,2.1Hz), 7.11(1H,d,J=2.4Hz), 7.39(2H,s), 7.42(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.66(1H,d,J=7.9Hz), 8.32(1H,d,J=15.7Hz), 8.45(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 537(M-H).
46	X-23 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 6.57(1H,d,J=16.3Hz), 6.85(1H,d,J=4.2Hz), 7.07(1H,dd,J=9.1,1.8Hz), 7.25(1H,d,J=4.2Hz), 7.39(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.60(1H,d,J=7.9Hz), 8.11(1H,d,J=15.7Hz), 8.43(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 503(M-H).

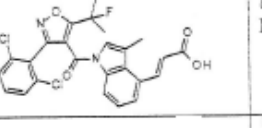
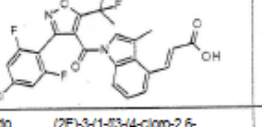
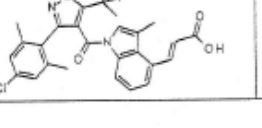
[Tabla 45]

47	X-23 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 2.41(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.95(1H,s), 7.06(1H,dd,J=8.8,2.1Hz), 7.25-7.27(1H,m), 7.36(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.5Hz), 8.50(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 517(M-H).
48	X-5 E-9	ácido (2E)-3-(1-[(5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carbonil)-7-fluorindol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.54(9H,s), 6.47(1H,d,J=15.7Hz), 6.75-6.77(1H,brm), 7.05(1H,dd,J=11.5,8.5Hz), 7.18(2H,s), 7.37(1H,d,J=3.6Hz), 7.50(1H,dd,J=8.5,4.2Hz), 7.98(1H,d,J=16.3Hz). MS(m/z): 533(M-H).
49	X-26 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.2Hz), 2.41(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 7.02(1H,s), 7.11(2H,d,J=7.9Hz), 7.35(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.43-8.52(2H,m). MS(m/z): 517(M-H).

[Tabla 46]

50	X-20 E-14	ácido (2E)-3-(7-fluoro-1-[(5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.87(6H,d,J=22.4Hz), 2.34(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 7.18(1H,dd,J=11.2,8.8Hz), 7.54(1H,s), 7.69(1H,dd,J=8.5,4.2Hz), 7.77(2H,s), 8.18(1H,d,J=15.7Hz), 12.48(1H,s). MS(m/z): 551(M+H) ⁺ .
51	X-52 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1,1-difluorometil)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.16(3H,t,J=18.7Hz), 2.43(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 7.03(1H,s), 7.35(1H,d,J=7.9Hz), 7.39(2H,s), 7.59(1H,d,J=7.9Hz), 8.45(1H,d,J=7.9Hz), 8.50(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 539(M+H) ⁺ .
52	X-27 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.89(6H,d,J=21.8Hz), 2.39(3H,s), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 6.95-7.03(2H,m), 7.21(1H,d,J=8.5Hz), 7.28-7.37(2H,m), 7.56(1H,d,J=7.9Hz), 8.43-8.51(2H,m). MS(m/z): 485(M+H) ⁺ .

[Tabla 47]

53	X-19 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.89(6H,d,J=21.8Hz), 2.39(3H,s), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 7.06(1H,s), 7.23-7.37(4H,m), 7.56(1H,d,J=7.9Hz), 8.44-8.50(2H,m). MS(m/z): 501(M+H) ⁺ .
54	X-28 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.85(6H,d,J=21.8Hz), 2.43(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.94-7.00(3H,m), 7.37(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.59(1H,d,J=7.3Hz), 8.40-8.45(1H,brn), 8.51(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 503(M+H) ⁺ .
55	X-30 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.85(6H,d,J=21.2Hz), 2.20(6H,s), 2.43(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.90(1H,s), 7.03(2H,s), 7.34(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.44(1H,d,J=8.5Hz), 8.49(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 493(M+H) ⁺ .

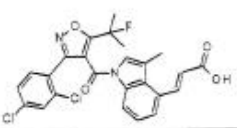
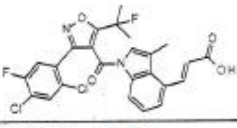
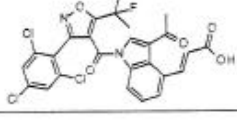
[Tabla 48]

56	X-24 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 2.28(3H,s), 2.40(3H,s), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 7.06(1H,s), 7.13(2H,s), 7.34(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.56(1H,d,J=7.3Hz), 8.45-8.50(2H,m). MS(m/z): 515(M+H) ⁺ .
57	X-35 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(1-metoxiciclopropil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.37(2H,dd,J=7.9,5.4Hz), 1.52(2H,dd,J=7.9,5.4Hz), 2.47(3H,s), 3.20(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 7.16(1H,s), 7.33(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.40(2H,s), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.44(1H,d,J=7.9Hz), 8.52(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 545(M+H) ⁺ .
58	X-31 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 2.39(3H,d,J=1.2Hz), 3.58(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.66(1H,d,J=1.8Hz), 6.97(1H,s), 7.08(1H,d,J=1.8Hz), 7.34(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.43-8.51(2H,m). MS(m/z): 531(M+H) ⁺ .

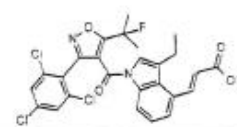
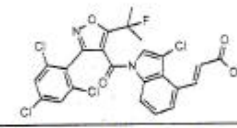
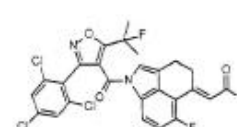
[Tabla 49]

59	X-25 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.79-1.92(6H,m), 2.30(3H,s), 2.43(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 7.04(1H,s), 7.17(1H,d,J=1.8Hz), 7.23(1H,d,J=1.8Hz), 7.34(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.44(1H,d,J=8.5Hz), 8.50(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 513(M-H) ⁻ .
60	X-29 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.85(6H,d,J=21.8Hz), 2.19(6H,s), 2.22(3H,s), 2.42(3H,s), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 6.83(2H,s), 6.92(1H,s), 7.29-7.35(1H,m), 7.56(1H,d,J=7.9Hz), 8.43-8.52(2H,m). MS(m/z): 475(M+H) ⁺ .
61	X-53 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(2,4,6-triclorofenil)-5-(trifluoro-metil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.43(3H,s), 6.47(1H,d,J=15.7Hz), 6.93(1H,s), 7.36-7.42(3H,m), 7.61(1H,d,J=7.9Hz), 8.44(1H,d,J=7.9Hz), 8.48(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 540(M-H) ⁻ .

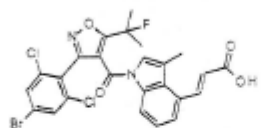
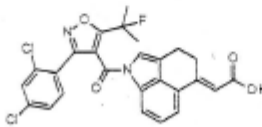
[Tabla 50]

62	X-22 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.86(6H,d,J=21.2Hz), 2.40(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.95(1H,s), 7.24-7.45(5H,m), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.40-8.52(2H,m). MS(m/z): 501(M+H) ⁺ .
63	X-32 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.86(3H,d,J=21.8Hz), 2.42(3H,s), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.96(1H,s), 7.34-7.38(2H,m), 7.44(1H,d,J=7.1Hz), 7.59(1H,d,J=7.9Hz), 8.40-8.51(2H,m). MS(m/z): 517(M-H) ⁺ .
64	X-20 E-15	ácido (2E)-3-(3-acetil-1-[[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.91(6H,d,J=21.8Hz), 2.53(3H,s), 6.33(1H,dd,J=15.7,1.2Hz), 7.38(1H,s), 7.45(1H,t,J=7.9Hz), 7.64(1H,d,J=7.3Hz), 7.86(1H,s), 8.45(1H,d,J=8.5Hz), 8.97(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 561(M-H) ⁺ .

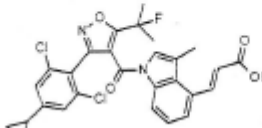
[Tabla 51]

65	X-20 E-16	ácido (2E)-3-(3-etil-1-[[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.27(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 2.86(2H,q,J=7.3Hz), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 7.00(1H,s), 7.33-7.38(3H,m), 7.57(1H,d,J=7.3Hz), 8.43-8.49(2H,m). MS(m/z): 547(M-H) ⁺ .
66	X-20 E-4	ácido (2E)-3-(3-cloro-1-[[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.89(6H,d,J=21.8Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 7.29(1H,s), 7.38(2H,s), 7.42(1H,t,J=8.2Hz), 7.63(1H,d,J=7.9Hz), 8.47(1H,d,J=8.5Hz), 8.94(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 553(M-H) ⁺ .
67	X-20 E-19	ácido (2E)-3-(5-fluoro-1-[[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dinidrobenczo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=21.8Hz), 2.84(2H,t,J=6.3Hz), 3.34-3.45(2H,m), 6.80(1H,s), 6.97(1H,s), 7.08(1H,dd,J=12.1,8.5Hz), 7.37(2H,s), 8.13(1H,t,J=4.5Hz), 10.84(1H,brs).

[Tabla 52]

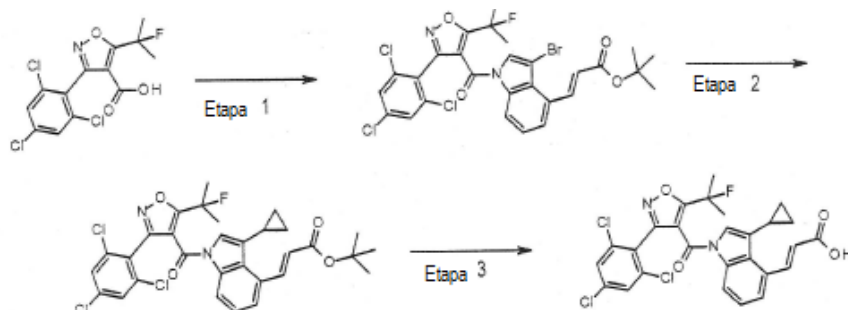
68	X-49 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.88(6H,d,J=22.4Hz), 2.42(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 7.02(1H,s), 7.36(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.51(2H,s), 7.58(1H,d,J=6.7Hz), 8.43-8.52(2H,m). MS(m/z): 577(M-H) ⁺ .
69	X-22 E-17	ácido (2E)-1-[[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.86(6H,d,J=21.8Hz), 2.83-2.89(2H,m), 3.39-3.45(2H,m), 6.53(1H,s), 7.24-7.39(5H,m), 7.44(1H,d,J=7.9Hz), 7.51(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 513(M+H) ⁺ .

[Tabla 53]

70	X-74 E-8	ácido (2E)-3-(1-([3-(2,6-dicloro-4-ciclopropilfenil)-5-(2-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0.67(2H,dt,J=5.8,4.5Hz), 1.02(2H,dt,J=7.4,5.5Hz), 1.76-1.83(1H,m), 1.88(6H,d,J=21.9Hz), 2.40(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.8Hz), 6.98(2H,s), 7.04(1H,s), 7.34(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.46-8.51(2H,m). MS(m/z): 539(M-H) ⁺ .
----	-------------	---	--

[Ejemplo 71] ácido (2E)-3-(3-ciclopropil-1-([5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 70]



[Etapa 1] (2E)-3-(3-bromo-1-([5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (3.27 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 21 utilizando el compuesto (2.08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-20 y el compuesto (1.90 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-5. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (9H, s), 1.89 (6H, d, J = 21.8 Hz), 6.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.29-7.41 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, d, J = 15.7 Hz).

[Etapa 2] (2E)-3-(3-ciclopropil-1-([5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-inaol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto (1.50 g) obtenido en la etapa precedente 1, ácido ciclopropilborónico (0.216 g), fosfato de tripotasio (1.45 g), triciclohexilfosfina (0.128 g), y acetato de paladio (51.3 mg) se suspendieron en tolueno (30 ml) y agua (0.1 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se deja enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (863.9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54-0.59 (2H, m), 1.01 (2H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 1.54 (9H, s), 1.87 (6H, d, $J = 21.2$ Hz), 1.88-1.99 (OH, m), 6.38 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.29-7.36 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(3-ciclopropil-1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

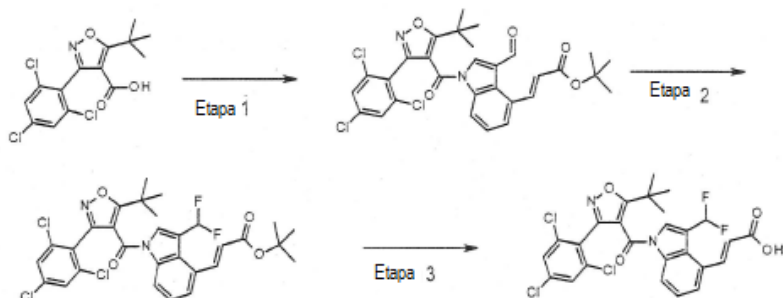
El compuesto del título (547.0 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 de Ejemplo 10 utilizando el compuesto (863.9 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55-0.60 (2H, m), 1.01-1.05 (2H, m), 1.87 (6H, d, $J = 21.8$ Hz), 1.88-1.97 (7H, m), 6.46 (1H, d, 6.91 (1H, s) 7.38 (3H, m), 7.61 (d, $J = 8.44$ (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.97 (1H, d, 15.7 Hz) -

MS (m/z): 559 (M-H) $^-$.

[Ejemplo 72] ácido (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-(difluorometil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 71]



[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-formil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (1.95 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 21 utilizando el compuesto (1.20 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-5 y el compuesto (0.93 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-6.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 1.58 (9H, s), 6.37 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.27-7.28 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 4.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.90 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, d, J = 16.3 Hz), 9.96 (1H, s).

MS (m/z): 545 (M+H)⁺.

[Etapa 2] (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-(difluorometil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (300 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en diclorometano (5 ml), se adicionó trifluoruro de azufre (0.36 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como en lo anterior durante 4 horas y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una solución mezclada de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (282 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.55 (9H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.89 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.9, 3.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 1.8, 0.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.3 Hz).

10 MS (m/z): 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(1-{[5-(ter-butil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-(difluorometil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

El compuesto del título (93 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el compuesto (280 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

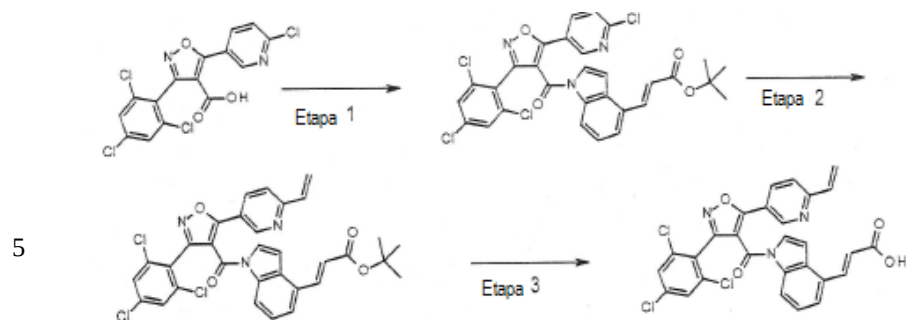
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 6.47 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.89 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.30 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 3.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.1, 1.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.9 Hz).

20 MS (m/z): 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 73] ácido (2E)-3-(1-{[5-(6-etenilpiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

25

[Fórmula 72]



[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-prop-2-enoato de ter-butilo

10 El compuesto del título (518 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 21 utilizando el compuesto (464 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-54 y el compuesto (0.31 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 6.46 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.71-6.76 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.38-7.40 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (m/z): 628 (M+H)⁺.

20 [Etapa 2] (2E)-3-(1-{[5-(6-ethenilpiridin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-prop-2-enoato de ter-butilo

A una suspensión del compuesto (250 mg) obtenido en la etapa precedente 1, vinil trifluoroborato de potasio (84 mg), y N,N-di(propan-2-il)etilamina (0.14 ml) en alcohol

25

(propan-2-ílico) (3 ml) y agua (0.6 ml), se adicionó aducto de dicloruro-diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II), y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora utilizando un aparato de microondas. Después del enfriamiento, la solución de reacción se vertió en una solución mezclada de acetato de etilo and agua y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (50 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (9H, s), 5.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.30 (1H, d, J = 17.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.72 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 17.2, 10.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 15.1, 7;9 Hz), 7.41 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (m/z): 620 (M+H)⁺.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(1-{[5-(6-etenilpiridin-3-il)-3-(2,4,6-trichlorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

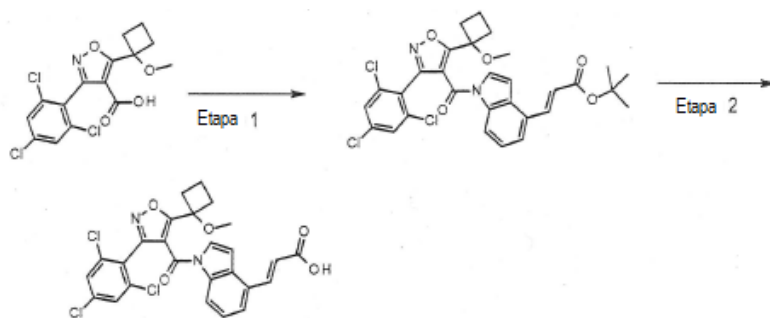
El compuesto del título (5.5 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el

compuesto (49 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.62 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 6.51. (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.39-7.42 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.99-8.02 (2H, m), 8.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.90 (1H, s).
 MS (m/z): 564 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 74] ácido {2E}-3-(1-{[5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 73]



[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (316 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 21 utilizando el compuesto (0.316 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-15 y el compuesto (0.204 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-1. El compuesto obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

[Etapa 2] ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxiciclobutil)-3-

(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)-prop-2-enoico

El compuesto del título (0.147 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (316 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97-2.10 (2H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.13 (3H, s), 6.57 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.35-7.39 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

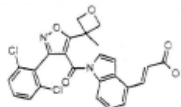
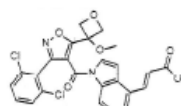
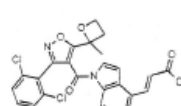
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 74 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 54]

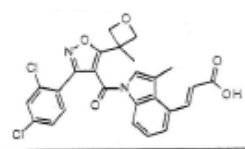
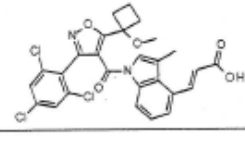
15

20

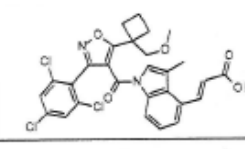
25

Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
75	X-10 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.95(3H,s),4.64(2H,d, $J=6.3$ Hz),5.15(2H,d, $J=6.3$ Hz),6.52(1H,d, $J=16.3$ Hz),6.65(1H,d, $J=4.1$ Hz),7.18-7.30(4H,m),7.38(1H,t, $J=7.9$ Hz),7.55(1H,d, $J=7.7$ Hz),8.01(1H,d, $J=15.9$ Hz),8.34(1H,d, $J=8.2$ Hz). MS(m/z):497($M+H$) $^+$.
76	X-67 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :3.28(3H,s),4.90(2H,d, $J=7.9$ Hz),5.16(2H,d, $J=7.9$ Hz),6.55(1H,d, $J=16.3$ Hz),6.77(1H,d, $J=3.6$ Hz),7.19(1H,d, $J=4.2$ Hz),7.25-7.40(4H,m),7.57(1H,d, $J=7.9$ Hz),8.06(1H,d, $J=15.7$ Hz),8.38(1H,d, $J=8.5$ Hz). MS(m/z):513($M+H$) $^+$.
77	X-72 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-metioxetan-2-il)-1,2-oxazol-4-il] carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.94(3H,s),2.78-2.89(1H,m),3.09-3.18(1H,m),4.45-4.56(2H,m),6.54(1H,d, $J=15.7$ Hz),6.80(1H,d, $J=4.2$ Hz),7.24-7.39(5H,m),7.55(1H,d, $J=7.9$ Hz),8.07(1H,d, $J=15.7$ Hz),8.46(1H,d, $J=7.9$ Hz). MS(m/z):497($M+H$) $^+$.

[Tabla 55]

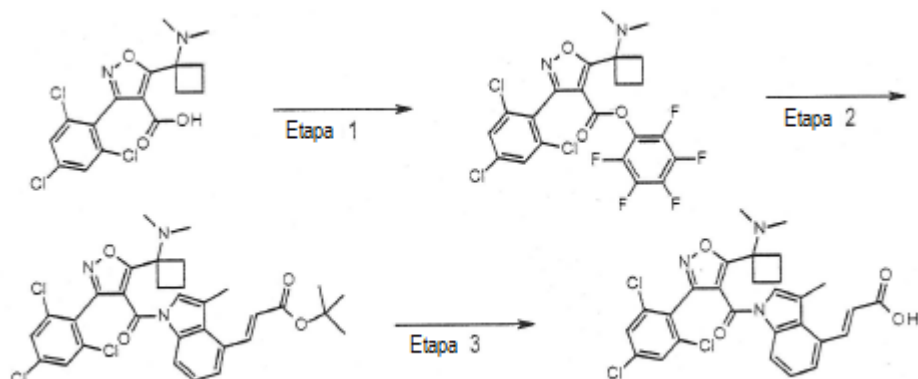
78	X-12 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,4-diclorofenil)-5-(3-metioxi-2-oxetan-3-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.91(3H,s), 2.26(3H,s), 4.59(2H,d,J=6.7Hz), 5.10(2H,d,J=6.7Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.71-6.73(1H,m), 7.27-7.31(2H,m), 7.37(1H,t,J=7.9Hz), 7.47(1H,d,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.34-8.37(1H,m), 8.42(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 512(M+H) ⁺ .
79	X-15 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(1-metoxiciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.99-2.09(2H,m), 2.41-2.50(2H,m), 2.42(3H,s), 2.66-2.73(2H,m), 3.14(3H,s), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.99(1H,s), 7.34(1H,t,J=7.9Hz), 7.38(2H,s), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.45(1H,d,J=7.9Hz), 8.51(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 559(M+H) ⁺ .

[Tabla 56]

80	X-34 E-8	ácido (2E)-3-(1-[[5-(1-metoximetil)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.99-2.23(4H,m), 2.37(3H,s), 2.59-2.67(2H,m), 3.17(3H,s), 3.83(2H,s), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 7.11(1H,s), 7.28-7.35(3H,m), 7.55(1H,d,J=7.3Hz), 8.43(1H,d,J=8.5Hz), 8.48(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 573(M+H) ⁺ .
----	-------------	--	---	---

[Ejemplo 81] ácido (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimetilamino)-ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 74]



[Etapa 1] 5-[1-(dimetilamino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

El compuesto del título (0.061 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 1 utilizando el
5 compuesto (0.050 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-1.94 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.45-2.53 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 7.45 (2H, s).

[Etapa 2] (2E)-3-(1-([5-[1-(dimetilamino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil})-3-metil-1H-
10 indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (0.283 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (416 mg) obtenido en la etapa precedente 1 y el compuesto (0.174 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia
15 E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.83-1.95 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.40-2.47 (2H, m), 2.51-2.61 (2H, m), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.27-7.33 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.9$
20 Hz).

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(1-([5-[1-(dimetilamino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil})-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (0.283 g) obtenido en la
25 etapa precedente 2 en diclorometano (3 ml), se adicionó una

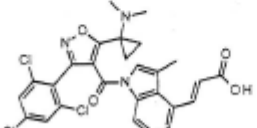
solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se adicionó adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla
5 se agitó durante otra 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionaron agua y diclorometano al residuo obtenido. Después de la separación en dos capas, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el
10 residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). La fracción eluida se concentró bajo presión reducida, y una se adicionó una solución mezclada de n-hexano/éter dietílico al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó por
15 filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0.161 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.40-2.48 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 6.45 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.31-7.36 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 7.9$ Hz),
20 8.42-8.47 (2H, m).

MS (m/z): 572 ($M+H$) $^+$.

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo 81 utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia.

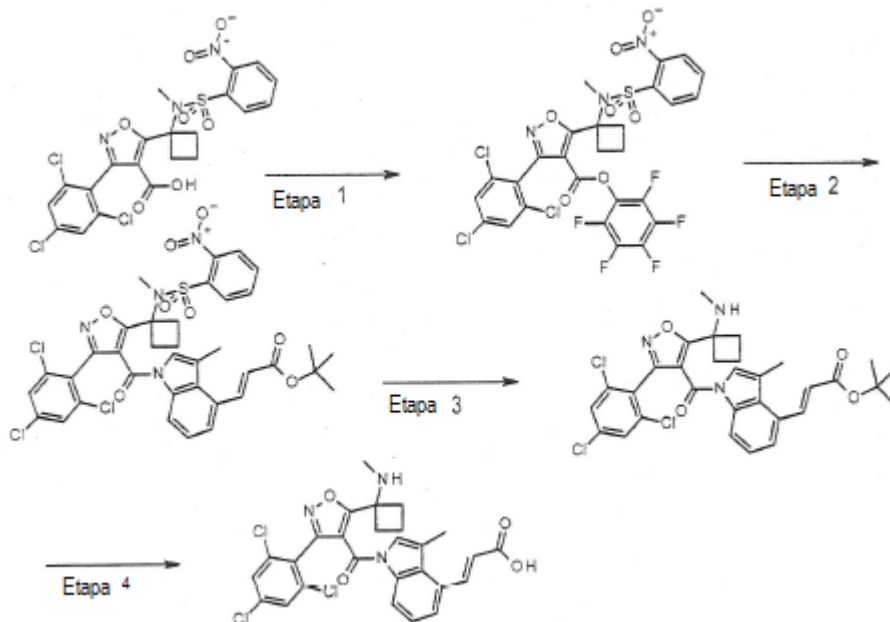
25 [Tabla 57]

Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
82	X-66 E-8	ácido (2E)-3-(1-[5-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.19-1.30(4H,m), 2.26(6H,s), 2.39(3H,s), 6.45(1H,d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.01(1H,s), 7.33(2H,s), 7.35(1H,t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.44-8.50(2H,m). MS(m/z): 558(M+H) $^+$.

5

[Ejemplo 83] ácido (2E)-3-3-metil-1-{[5-[1-(metil-amino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

10 [Fórmula 75]



15

20 [Etapa 1] 5-(1-{metil[(2-nitrofenil)sulfonil]-amino}ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

El compuesto del título (0.454 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo utilizando el
25 compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia X-62.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.81 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.86-3.01 (4H, m), 3.09 (3H, s), 7.46 (2H, s), 7.59-7.72 (3H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz).

[Etapa 2] (2E)-3-(3-metil-1-([5-(1-{metil[(2-nitro-
5 fenil)sulfonil]amino}ciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (0.386 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (0.447 g) obtenido en la etapa precedente 1 y el
10 compuesto (0.158 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.83-2.01 (2H, m), 2.34 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.5 (3H, s), 6.35 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60-7.71 (3H, m),
15 7.96-7.99 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (m/z): 799 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 3] (2E)-3-[3-metil-1-([5-[1-(metilamino)-ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-
20 1H-indol-4-il]prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (0.376 g) obtenido en la etapa precedente 2 en acetonitrilo (10 ml), se adicionaron 4-bromobencenotiol (0.192 g) y carbonato de potasio (0.281 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma
25 temperatura como en lo anterior durante 1 hora y a temperatura

ambiente durante 3 horas. Se adicionaron acetato de etilo y agua bajo enfriamiento con hielo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio
 5 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.244 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 1.97-2.28 (4H, m), 2.25 (3H, s),
 10 2.34 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.60-2.67 (2H, m), 6.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.5 Hz).

MS (m/z): 614 (M+H)⁺.

15 [Etapa 4] ácido (2E)-3-[3-metil-1-({5-[1-(metil-amino)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

El compuesto del título (0.085 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10
 20 utilizando el compuesto (0.100 g) obtenido en la etapa precedente 3.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-2.39 (4H, m), 2.3u (3H, s), 2.33 (3K, s),
 2.62-2.70 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.94 (1H, s),
 7.31 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.9, Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9
 25 Hz), 8.37-8.4 3 (2H, m).

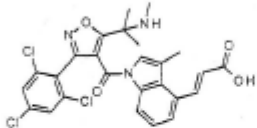
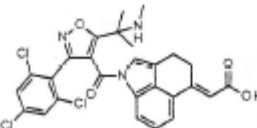
MS (ESI): 558 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método as en el Ejemplo 83 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

5 [Tabla 58]

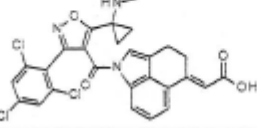
10

15

Ejemplo No.	Ejemplo de Referencia No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
84	X-63 E-8	ácido (2E)-3-(3-metil-1-([5-[2-(metilamino)propan-2-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)-prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ:1.45(6H,brs),2.07(3H,s),2.34(3H,s),6.49(1H,d,J=15.7Hz),7.25(1H,s),7.35(1H,t,J=8.0Hz),7.68(1H,d,J=8.0Hz),7.80(2H,s),8.24(1H,d,J=15.7Hz),8.27(1H,d,J=8.0Hz). MS(m/z):546(M+H) ⁺ .
85	X-63 E-17	ácido (2E)-1-([5-[2-(metilamino)propan-2-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H-iliden)etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1.60(6H,brs),2.30(3H,s),2.77(2H,t,J=6.7Hz),3.31-3.39(2H,m),6.50(1H,s),6.88(1H,s),7.29(2H,brs),7.37(1H,t,J=7.9Hz),7.49(1H,d,J=7.9Hz),8.17(1H,d,J=7.9Hz).

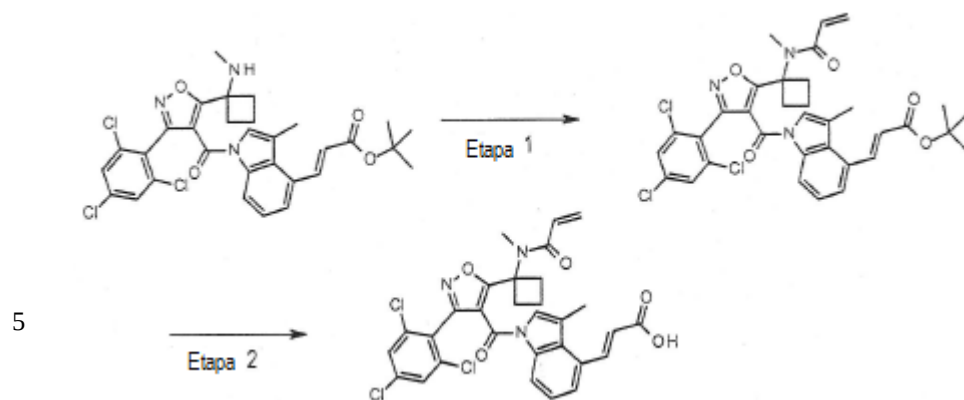
[Tabla 59]

20

86	X-64 E-17	ácido (2E)-1-([5-[1-(metilamino)ciclopropil]-3-triclorofenil]-oxazol-4-il]carbonil)-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H-iliden)etanoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1.24-1.30(2H,m),1.49-1.52(2H,m),2.33(3H,s),2.83(2H,t,J=6.4Hz),3.40(2H,t,J=6.4Hz),6.53(1H,s),6.97(1H,s),7.32(2H,s),7.38(1H,t,J=7.9Hz),7.51(1H,d,J=7.9Hz),8.16(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z):556(M+H) ⁺ .
----	--------------	---	--

[Ejemplo 87] ácido (2E)-3-(1-{[5-{1-(acriloil-(metil) amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

25 [Fórmula 76]



[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-{1-[acriloil(metil)amino]-ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

10 A una solución del compuesto (0.133 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 83 en diclorometano (3 ml), se adicionaron trietilamina (0.090 ml) y cloruro de acrilóilo (0.035 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron diclorometano y agua a la solución de reacción, que

15 luego se separó en dos capas. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

MS (m/z) : 668 (M+H)⁺.

20 [Etapa 2] ácido (2E)-3-(1-{[5-{1-[acriloil(metil)amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

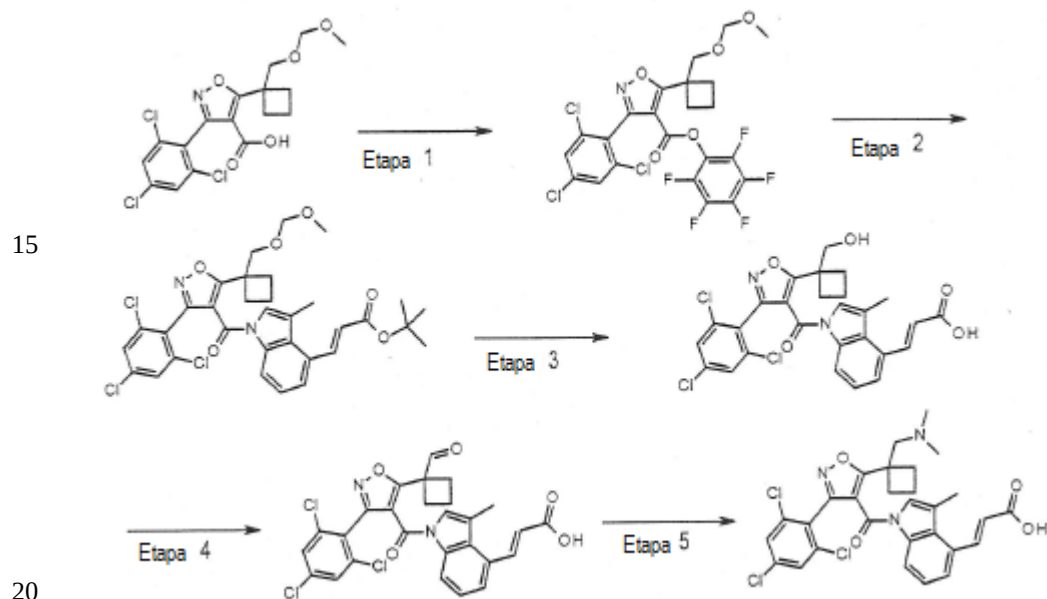
El compuesto del título (0.112 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el

25 compuesto obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.02 (1H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.53-3.09 (4H, m), 3.04 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.26-7.32 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS (m/z): 612 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 88] ácido (2E)-3-(1-([5-{1- [(dimetilamino)-metil]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico
[Fórmula 77]



[Etapa 1] 5-{1-[(metoximetoxi)metil]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

El compuesto del título (2.34 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 1 utilizando el

compuesto (2.04 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.11 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.24 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.44 (2H, s).

5 MS (m/z): 586 (M+H)⁺.

[Etapa 2] (2E)-3-(1-([5-{1- [(metoximetoxi)metil]-ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (2.00 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (2.34 g) obtenido en la etapa precedente 1 y el compuesto (1.03 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.95-2.24 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.59-2.66 (2H, m), 3.23 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.31 (2H, s), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.5 Hz).

15 MS (m/z): 659 (M+H)⁺.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-[1-([5-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

A una solución del compuesto (1.47 g) obtenido en la etapa precedente 2 en diclorometano (10 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se adicionó adicionalmente ácido

trifluoroacético (1 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego, se adicionó adicionalmente ácido trifluoroacético (2 ml) al mismo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se adicionaron diclorometano y agua a la
 5 solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y se adicionó n-hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó
 10 por filtración para obtener el compuesto del título (1.32 g).
 MS (m/z): 559 (M+H)⁺.

[Etapa 4] ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-formilciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

15 A una solución del compuesto (0.60 g) obtenido en la etapa precedente 3 en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido peryódico de Dess-Martin (0.909 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionaron agua y diclorometano a la solución de reacción, que luego se separó en
 20 dos capas. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de tiosulfato de sodio acuoso, y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y se adicionaron éter dietílico y n-hexano al residuo obtenido. El sólido
 25 resultante se recolectó por filtración para obtener el

compuesto del título (0.460 g).

MS (m/z) : 557 (M+H)⁺.

[Etapa 5] ácido (2E)-3-(1-{[5-{1-[(dimetilamino)-
metil]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-
5 carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

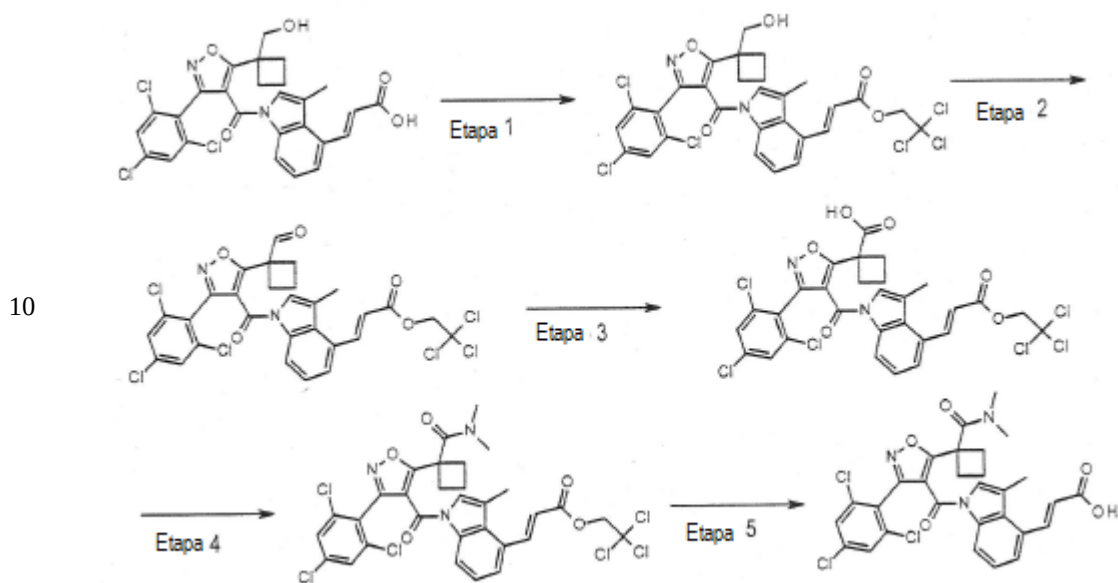
A una suspensión del compuesto (0.160 g) obtenido en la etapa precedente 4 en 1,2-dicloroethane (3 ml), se adicionaron dimetilamina (2.0 mol de solución en tetrahidrofurano, 0.57 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio
10 (0.304 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionaron diclorometano y agua a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de
15 sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) y luego se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa (acetato de etilo). Se adicionó n-hexano al residuo obtenido, y
20 el sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (0.028 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01 (6H, s), 2.05-2.30 (4H, m), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.27 (2H, s), 7.31 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39-8.45 (2H, m).
25

MS (m/z): 586 (M+H)⁺.

[Ejemplo 89] ácido (2E)-3-(1-([5-[1-(dimetil-carbamoyl)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

5 [Fórmula 78]



15 [Etapa 1] (2E)-3-[1-([5-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución del compuesto (0.398 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 88 en 2,2,2-tricloroetanol (3.5 ml), se
 20 adicionaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0.204 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.035 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó a 70°C durante 1.5 horas. Se
 25 adicionaron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con

solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el
 5 compuesto del título (0.262 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97-2.06 (1H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.32 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.51-2.59 (2H, m), 4.11 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.88 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.29 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.9$
 10 Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS (m/z): 689 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] (2E)-3-(1-{[5-(1-formilciclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de 2,2,2-tricloroetilo
 15

El compuesto del título (0.261 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo 88 utilizando el compuesto (0.262 g) obtenido en la etapa precedente 1.

MS (m/z): 687 ($M+H$) $^+$.

20 [Etapa 3] ácido -[4-({3-metil-4-[(1E)-3-oxo-3-(2,2,2-tricloroetoxi)prop-1-en-1-il]indol-1-carbonil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-5-il)ciclobutanocarboxílico

Al compuesto (0.261 g) obtenido en la etapa precedente 2, se adicionaron ter-butanol (3 ml), acetonitrilo
 25 (5 ml), agua (1 ml), dihidrato de dihidrógenofosfato de sodio

(0.065 g), 2-metil-2-butenol (0.18 ml), y cloruro de sodio (0.077 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se hizo acídica débilmente por la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.198 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99-2.38 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.73- 2.79 (4H, m), 4.87 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.0 (1H, s), 7.29-7.33 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS (m/z): 703 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 4] (1-{[5-[1-(dimetilcarbamoyl)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución del compuesto (0.064 g) obtenido en la etapa precedente 3 y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.045 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se adicionó dimetilamina (2.0 ml de solución en tetrahidrofurano, 0.091 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron acetato de etilo y solución salina saturada a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se

combinaron, se lavaron con solución salina saturada y luego se
 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
 bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
 5 hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título
 (0.068 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03-2.24 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.61 (3H, s),
 2.65 (3H, s), 2.82-2.92 (4H, m), 4.88 (2H; s), 6.51 (1H, d, J
 = 15.7 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.9 Hz),
 10 7.37 (2H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9
 Hz), 8.58 (1H, d, J = 15.7 Hz).

MS (m/z): 730 (M+H) $^+$.

[Etapa 5] ácido (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimetilcarbamoil)-
 ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-
 15 3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (0.054 g) obtenido en la
 etapa precedente 4 en tetrahidrofurano (2 ml), se adicionaron
 agua (0.2 ml), indio (0.127 g), y ácido fórmico (0.08 ml), y la
 mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora utilizando un aparato de
 20 microondas. Se adicionó adicionalmente indio (0.085 g) a la
 solución de reacción, y la mezcla se agitó a 100°C durante 30
 minutos utilizando un aparato de microondas. La materia
 inorgánica se filtró, y se adicionaron agua y acetato de etilo
 al filtrado, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica
 25 se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre

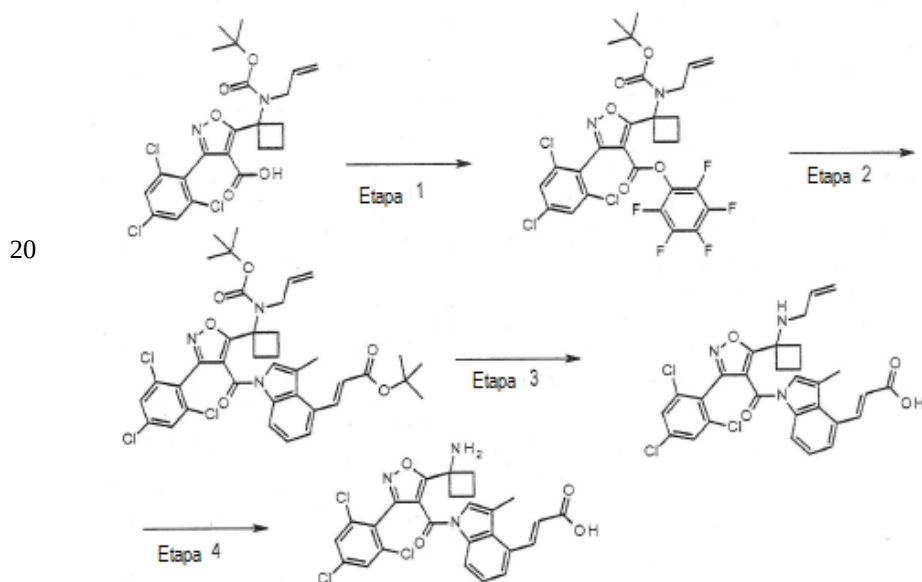
sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) y luego se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (0.009 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03-2.14 (1H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.83-2.96 (4H, m), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.29 (1H, t $J = 8.0$ Hz), 7.38 (2H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.3 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS (m/z): 600 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 90] ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-aminociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 79]



[Etapa 1] 5-{1-[(ter-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

El compuesto del título (1.01 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 1 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia X-65.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 1.91-2.06 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 5.19-5.28 (2H, m), 5.92-6.02 (1H, m), 7.45 (2H, s).

[Etapa 2] (2E)-3-(1-{[5-{1-[(ter-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]ciclobutil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (0.599 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 1 utilizando el compuesto (1.01 g) obtenido en la etapa precedente 1 y el compuesto (0.389 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (9H, brs), 1.54 (9H, s), 1.89-1.93 (1H, m), 2.12-2.27 (1H, m), 2.31 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.60-2.79 (2H, m), 2.81-2.99 (2H, m), 3.60-3.74 (2H, m), 5.11-5.18 (2H, m), 5.79-5.89 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.91 (1H, brs), 7.26-7.32 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS (m/z): 740 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-[3-metil-1-({5-[1-(prop-2-en-

1-il)ciclobutil]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazoi-4-il}-
 carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (0.40 g) obtenido en la
 etapa precedente 2 en diclorometano (2 ml), se adicionó ácido
 5 clorhídrico 4 N-1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 2.5 horas. La solución de reacción
 se concentró bajo presión reducida. Se adicionó ácido
 trifluoroacético (3 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de
 10 reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionaron
 diclorometano y agua al residuo obtenido, que luego se separó
 en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y luego se secó
 sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
 bajo presión reducida, y se adicionaron éter dietílico
 15 y n-hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se
 recolectó por filtración para obtener el compuesto del título
 (0.281 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99-2.10 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.27-
 2.36 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.63-2.70 (2H, m), 3.11 (2H, d, J =
 20 6.0 Hz), 4.93-4.97 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.69-5.79 (1H,
 m), 6.45 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.32-
 7.37 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz.), 8.40 (1H, d, J = 7.9
 Hz), 8.46 (1H, d, J = 15.7 Hz).

MS (m/z): 584 ($M+H$) $^+$.

25 [Etapa 4] ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-aminociclobutil)-3-

(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

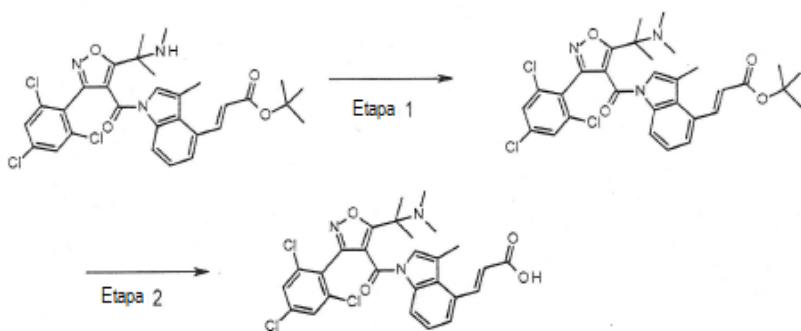
Al compuesto (0.237 g) obtenido en la etapa precedente 3, se adicionaron 3-difenilfosfanilpropil(difenil)-
 5 fosfano (0.084 g), y bis[(2,2,2-trifluoroacetil)oxil]paladio (0.067 g), acetonitrilo (2 ml) y agua (0.2 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando un aparato de microondas. La materia insoluble se filtró, y luego, el filtrado se concentró bajo presión
 10 reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) y luego se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa (diclorometano/metanol). Se adicionó diclorometano al residuo obtenido. El sólido resultante se
 15 recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (0.020 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84-1.92 (1H, m), 2.01-2.10 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.65-2.70 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.29 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz),
 20 7.83 (2H, s), 8.23-8.28 (2H, m).

MS (m/z): 544 (M+H)⁺.

[Ejemplo 91] ácido (2E)-3-[1-({5-[2-(dimetilamino)propan-2-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

25 [Fórmula 80]



5

[Etapa 1] (2E)-3-[1-({5-[2-(dimetilamino)propan-2-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-anoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (0.220 g) obtenido en la
 10 etapa 3 del Ejemplo 84 en 1,2-dicloroetano (3 ml), se
 adicionaron formaldehído (37% de solución acuosa, 0.136 ml) y
 triacetoxiborohidruro de sodio (0.387 g), y la mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionaron agua y
 diclorometano a la solución de reacción, que luego se separó en
 15 dos capas. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de
 sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida
 para obtener el compuesto del título (0.199 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (6H, brs), 1.54 (9H, s), 2.14 (6H, s),
 2.41 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.1 (1H,
 20 s), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J =$
 7.9 Hz), 8.31 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).
 MS (m/z): 616 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] ácido (2E)-3-[1-({5-[2-(dimetilamino)-
 propan-2-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-
 25 3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

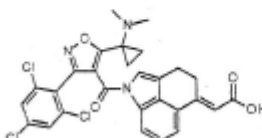
El compuesto del título (0.127 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el compuesto (0.199 g) obtenido en la etapa precedente 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (6H, brs), 2.15 (6H, s), 2.41 (3H, s),
 5 €.42 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.31-7.35 (3H, m),
 7.56 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.46-8.50 (2H, m).
 MS $\{m/z\}$: 516 $(\text{M}+\text{H})^+$.

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo 91 utilizando el compuesto obtenido en la
 10 etapa 3 del Ejemplo 86.

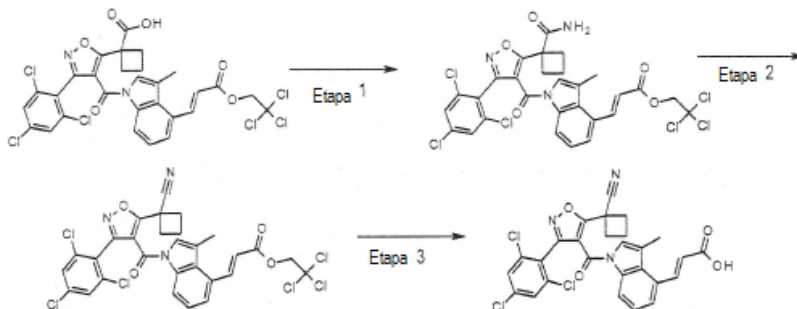
[Tabla 60]

15

Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
92	ácido (2E)-1-([5-{1-(dimetilamino)ciclopropil}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden)etanoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.19-1.30(4H,m), 2.25(6H,s), 2.84(2H,t,$J=6.4$Hz), 3.40(2H,t,$J=6.4$Hz), 6.53(1H,s), 6.94(1H,s), 7.33(2H,s), 7.36(1H,t,$J=7.9$Hz), 7.50(1H,d,$J=7.9$Hz), 8.17(1H,d,$J=7.9$Hz). MS(m/z): 570($\text{M}+\text{H})^+$.

[Ejemplo 93] ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-cianociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

20 [Fórmula 81]



25

[Etapa 1] (2E)-3-(1-{[5-(1-carbamoilciclobutil)-3-(2, 4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución del compuesto (0.067 g) obtenido en la
 5 etapa 3 del Ejemplo 89 y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.047 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se adicionó N,N-di(propan-2-il)-etilamina (0.049 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se adicionó cloruro de
 10 amonio (0.008 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con
 15 solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.034 g).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.00 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.55-2.63 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 4.88 (2R, s), 5.73 (1H, brs), 6.53 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.30 (2H, s), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.50 (1H, d, J = 15.7
 25 Hz).

[Etapa 2] (2E)-3-(1-([5-(1-cianociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución del compuesto (0.290 g) obtenido en la etapa precedente 1 en piridina (1 ml), se adicionó anhídrido trifluoroacético (0.172 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y luego, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N-solución salina saturada (1:1) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio-solución salina saturada (1:1) en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.308 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.15-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.44-2.53 (1H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.92-2.59 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.35-7.39 (3H, m), 7.61 (1H, a, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 15.7 Hz).

MS (m/z): 68 4 (M+H)⁺.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-(1-([5-(1-cianociclobutil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

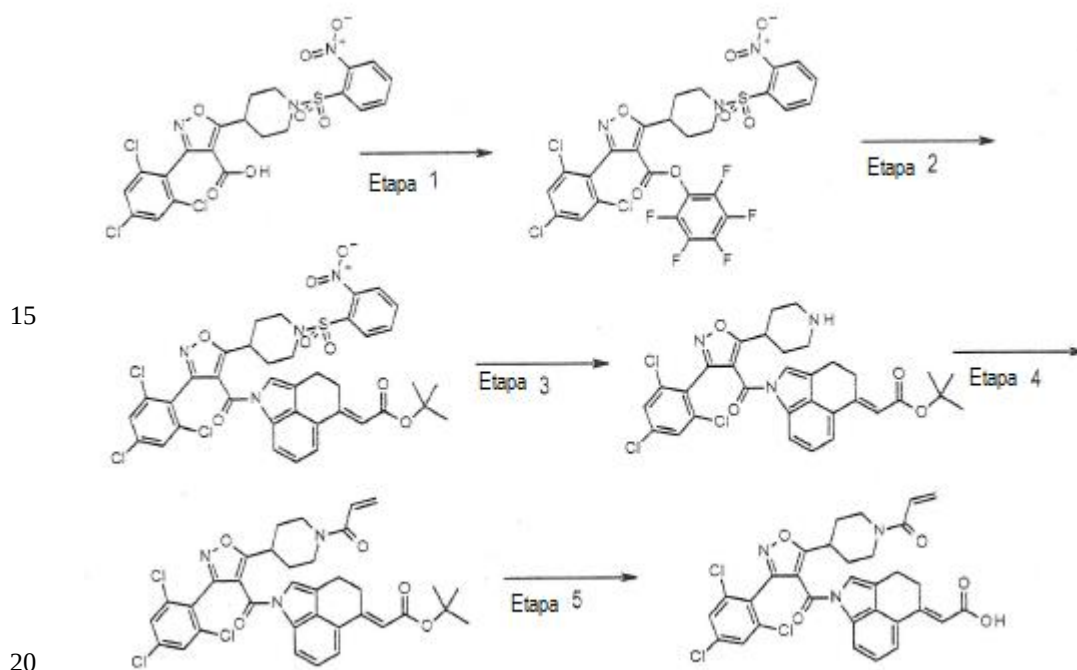
El compuesto del título (0.131 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 5 del Ejemplo 89 utilizando el

compuesto (0.289 g) obtenido en la etapa precedente 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, d, $J = 1.2$ Hz),
2.43-2.53 (1H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 6.46
(1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.35-7.39 (3H,
5 m), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.48
(1H, d, $J = 15.7$ Hz).

[Ejemplo 94] ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-
4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-
dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

10 [Fórmula 82]



[Etapa 1] 5-{1-[[2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

A una solución del compuesto (20.0 g) obtenido en el
25 Ejemplo de Referencia X-38 en diclorometano (200 ml), se

adicionaron N,N-di(propan-2-il)etilamina (9.1 ml) y trifluoroacetato de pentafluorofenilo (8.0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se
 5 concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (24.7 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07-2.24 (4H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.61-
 10 3.73 (1H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 7.44 (2H, s), 7.68-7.63 (1H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 8.02-8.06 (1H, m).

[Etapa 2] (2E)-[1-{[5-{1-[(2-nitrofenil)sulfonil]-piperidin-4-il}-3-(2,4,6-trichlorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoato de
 15 ter-butilo

A una solución del compuesto (5.22 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-17 en N,N-dimetilformamida (97 ml), se adicionó lentamente hidruro de sodio (55% de aceite, 846 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura
 20 ambiente durante 30 minutos. El compuesto (14.1 g) obtenido en la etapa precedente 1 se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo, y se adicionó
 25 agua helada a la misma. Después de la separación en dos capas,

la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11.5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.75 (2H, t, $d = 6.7$ Hz), 2.66-2.27 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.20-3.35 (3H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.30-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[Etapas 3] (2E)-[1-{[5-(piperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-cxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]-indol-5(1H)-iliden]etanoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (14.2 g) obtenido en la etapa precedente 2 en acetonitrilo (175 ml), se adicionaron 4-bromobencenotiol (6.61 g) y carbonato de potasio (9.67 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo, y se adicionó agua helada a la misma. Después de la separación en dos capas, la capa orgánica se lavó con agua and solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (8.66 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 1.91-2.17 (4H, m), 2.71 (2H, td, J = 11.8, 3.2 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.18-3.31 (3H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.42 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.31-7.37 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[Etapla 4] (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-cxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (6.13 g) obtenido en la etapa precedente 3 en diclorometano (98 ml), se adicionaron trietilamina (2.7 ml) y cloruro de acrililoilo (0.95 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se adicionó agua helada a la solución de reacción, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5.93 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.00 (2H, ddd, J = 24.6, 11.9, 3.8 Hz), 2.08-2.16 (2H, m), 2.72-2.84 (3H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.42 (1H, tt, J = 11.5, 4.2 Hz),

4.07-4.18 (1H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 16.3, 1.8 Hz), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 16.9, 10.3 Hz), 6.81 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[Etapa 5] ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

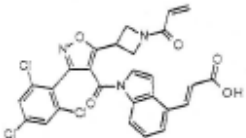
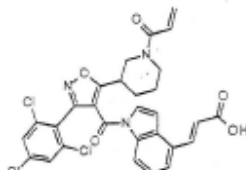
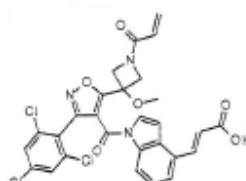
El compuesto del título (5.28 g) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10 utilizando el compuesto (6.36 g) obtenido en la etapa precedente 4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.02 (2H, ddd, J = 25.1, 11.8, 3.9 Hz), 2.09-2.20 (2H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 3.16-3.28 (1H, brm), 3.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.44 (1H, tt, J = 12.1, 3.6 Hz), 4.07-4.19 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 5.75 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 16.9, 1.8 Hz), 6.54 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 16.6, 10.6 Hz), 6.84 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.9 Hz).

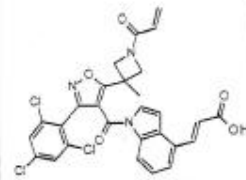
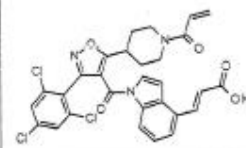
MS (m/z): 624 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 94 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

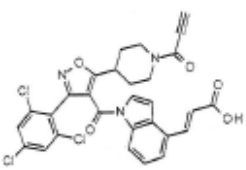
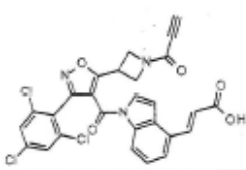
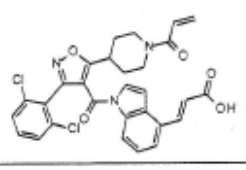
[Tabla 61]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Nombre y estructura	Datos instrumentales
95	X-46 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetoxiazetidín-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 4.20-4.29(1H,m), 4.45-4.56(2H,m), 4.59-4.69(2H,m), 5.76(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.20(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 6.40(1H,dd,J=16.9,1.2Hz), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.81(1H,d,J=3.6Hz), 7.16(1H,d,J=3.6Hz), 7.36-7.43(3H,m), 7.60(1H,d,J=7.3Hz), 8.06(1H,d,J=16.3Hz), 8.31(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 570(M+H) $^+$.
96	X-45 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(3-acetoxipiperidin-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 1.53-1.71(1H,m), 1.84-2.45(2H,m), 2.82-2.98(1H,m), 3.19-3.38(2H,m), 3.46-3.59(1H,m), 3.95-4.37(1H,m), 4.51-4.92(1H,m), 5.30(1H,s), 5.60-5.79(1H,m), 6.21-6.31(1H,m), 6.47-6.62(2H,m), 6.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.16-7.46(4H,m), 7.51-7.62(1H,m), 7.98-8.08(1H,m), 8.37(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 598(M+H) $^+$.
97	X-73 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetoxi-3-metoxiazetidín-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 3.25(3H,s), 4.39(1H,d,J=11.5Hz), 4.50(1H,d,J=9.7Hz), 4.66(1H,d,J=11.5Hz), 4.79(1H,d,J=9.7Hz), 5.78(1H,t,J=6.0Hz), 6.21(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 6.41(1H,d,J=17.2,1.5Hz), 6.56(1H,d,J=15.7Hz), 6.83(1H,d,J=4.2Hz), 7.16(1H,d,J=3.6Hz), 7.35-7.45(3H,m), 7.60(1H,d,J=7.3Hz), 8.07(1H,d,J=15.7Hz), 8.39(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 600(M+H) $^+$.

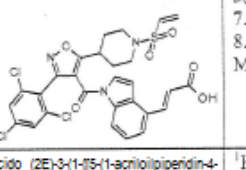
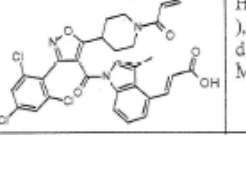
15 [Tabla 62]

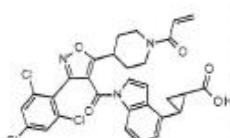
98	X-55 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetoxi-3-metoxiazetidín-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 1.89(3H,s), 4.18(1H,d,J=10.3Hz), 4.30(1H,d,J=9.1Hz), 4.59(1H,d,J=10.3Hz), 4.74(1H,d,J=9.1Hz), 5.75(1H,dd,J=10.3,1.2Hz), 6.17(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.38(1H,dd,J=16.9,1.2Hz), 6.53(1H,d,J=16.3Hz), 6.72(1H,d,J=3.6Hz), 7.15(1H,d,J=3.6Hz), 7.29-7.33(2H,m), 7.41(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.02(1H,d,J=15.7Hz), 8.35(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 584(M+H) $^+$.
99	X-38 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetoxipiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 2.02(2H,ddd,J=25.1,12.1,3.9Hz), 2.10-2.20(2H,m), 2.75-2.87(1H,m), 3.15-3.27(1H,m), 3.42(1H,t,J=11.5,3.6Hz), 4.12-4.16(1H,m), 4.73-4.83(1H,m), 5.76(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.31(1H,dd,J=16.6,1.5Hz), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.59(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.20(1H,d,J=4.2Hz), 7.33(2H,s), 7.42(1H,t,J=8.2Hz), 7.60(1H,d,J=7.9Hz), 8.07(1H,d,J=16.3Hz), 8.38(1H,d,J=7.9Hz). MS(API): 598(M+H) $^+$.

[Tabla 63]

100	X-38 E-1	ácido (2E)-3-[1-[(5-[1-(prop-2-inoil) piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.97-2.20(4H,m), 2.82(1H,t, J=11.2Hz), 3.16(1H,s), 3.25(1H,dd, J=18.4, 7.6Hz), 3.43(1H,t, J=11.5Hz), 4.53(1H,d, J=13.9Hz), 4.68(1H,d, J=13.3Hz), 6.56(1H,d, J=16.3Hz), 6.77(1H,d, J=3.6Hz), 7.19(1H,d, J=3.6Hz), 7.33(2H,s), 7.42(1H,t, J=7.9Hz), 7.60(1H,d, J=7.3Hz), 8.07(1H,d, J=16.3Hz), 8.38(1H,d, J=8.5Hz). MS(m/z): 596(M+H)⁺.
101	X-46 E-1	ácido (2E)-3-[1-[(5-[1-(prop-2-inoil) azetidin-3-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.05(1H,s), 3.38-3.47(1H,m), 4.27(1H,q, J=7.5Hz), 4.42-4.51(2H,m), 4.60-4.68(2H,m), 6.56(1H,d, J=16.3Hz), 6.82(1H,d, J=3.6Hz), 7.14(1H,d, J=3.6Hz), 7.36-7.43(3H,m), 7.60(1H,d, J=7.9Hz), 8.06(1H,d, J=15.7Hz), 8.30(1H,d, J=7.9Hz). MS(m/z): 570(M+H)⁺.
102	X-37 E-1	ácido (2E)-3-[1-[(5-[1-(acnolil)piperidin-4-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.94-2.06(2H,m), 2.09-2.17(2H,m), 2.71-2.84(1H,m), 3.11-3.24(1H,m), 3.43(1H,t, J=10.6, 4.3Hz), 4.06-4.18(1H,m), 4.70-4.82(1H,m), 5.71(1H,dd, J=10.6, 1.6Hz), 6.29(1H,dd, J=16.8, 1.6Hz), 6.51(1H,d, J=15.7Hz), 6.58(1H,dd, J=16.8, 10.6Hz), 6.67(1H,d, J=3.9Hz), 7.16-7.30(4H,m), 7.37(1H,t, J=8.0Hz), 7.55(1H,d, J=7.4Hz), 8.00(1H,d, J=16.0Hz), 8.36(1H,d, J=7.8Hz). MS(m/z): 564(M+H)⁺.

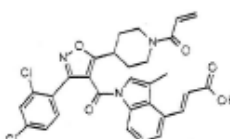
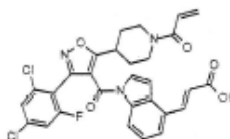
[Tabla 64]

103	X-38 E-1	ácido (2E)-3-[1-[(5-[1-(etenilsulfonil) piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.10-2.24(4H,m), 2.72-2.79(2H,m), 3.20-3.28(1H,m), 3.87(2H,d, J=12.7Hz), 6.05(1H,d, J=9.7Hz), 6.26(1H,d, J=16.3Hz), 6.44(1H,dd, J=16.3, 9.7Hz), 6.56(1H,d, J=15.7Hz), 6.77(1H,d, J=3.6Hz), 7.19(1H,d, J=3.6Hz), 7.33(2H,s), 7.41(1H,t, J=8.2Hz), 7.60(1H,d, J=7.9Hz), 8.07(1H,d, J=15.7Hz), 8.37(1H,d, J=8.5Hz). MS(m/z): 634(M+H)⁺.
104	X-38 E-8	ácido (2E)-3-[1-[(5-[1-(acnolil)piperidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.92-2.08(2H,m), 2.08-2.19(2H,m), 2.33(3H,s), 2.72-2.86(1H,m), 3.13-3.26(1H,m), 3.39-3.50(1H,m), 4.08-4.19(1H,m), 4.73-4.83(1H,m), 5.73(1H,dd, J=10.9, 1.8Hz), 6.31(1H,dd, J=16.9, 1.8Hz), 6.46(1H,d, J=15.7Hz), 6.60(1H,dd, J=16.9, 10.9Hz), 6.92(1H,s), 7.32(2H,s), 7.38(1H,t, J=7.9Hz), 7.58(1H,d, J=7.9Hz), 8.34-8.51(2H,m). MS(m/z): 612(M+H)⁺.

105	X-38 E-7	ácido 2-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)ciclopropano-carboxílico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.46-1.53(1H,m), 1.70-1.76(1H,m), 1.94-2.07(2H,m), 2.09-2.39(3H,m), 2.73-2.86(2H,m), 3.13-3.26(1H,m), 3.34-3.43(1H,m), 4.06-4.19(1H,m), 4.70-4.80(1H,m), 5.75(1H,dd,J=10.6,1.2Hz), 6.30(1H,dd,J=16.9,1.2Hz), 6.58(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 6.67(1H,d,J=4.2Hz), 6.95(1H,d,J=7.9Hz), 7.13(1H,d,J=3.6Hz), 7.30(1H,t,J=7.9Hz), 7.34(2H,s), 8.19(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 612(M+H)⁺.
-----	-------------	---	---

5

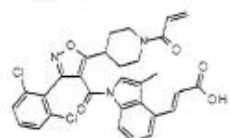
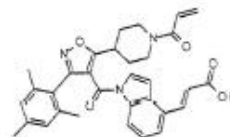
[Tabla 65]

106	X-40 E-8	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.95-2.07(2H,m), 2.07-2.18(2H,m), 2.29(3H,d,J=1.2Hz), 2.76-2.92(1H,m), 3.15-3.60(2H,m), 4.08-4.20(1H,m), 4.71-4.84(1H,m), 5.78(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.31(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.59(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.76-6.77(1H,m), 7.28-7.33(2H,m), 7.39(1H,t,J=8.2Hz), 7.47-7.53(1H,m), 7.60(1H,d,J=7.3Hz), 8.39(1H,d,J=7.9Hz), 8.46(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 578(M+H)⁺.
107	X-41 E-8	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.93-2.07(2H,m), 2.07-2.19(2H,m), 2.33(3H,s), 2.71-2.87(1H,m), 3.12-3.26(1H,m), 3.36-3.61(1H,m), 4.07-4.20(1H,m), 4.72-4.83(1H,m), 5.72(1H,d,J=10.3Hz), 6.31(1H,d,J=16.3Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.60(1H,dd,J=16.6,10.6Hz), 6.84(1H,s), 6.99-7.05(1H,m), 7.20(1H,s), 7.38(1H,t,J=8.2Hz), 7.58(1H,d,J=8.5Hz), 8.37(1H,d,J=8.5Hz), 8.42(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 596(M+H)⁺.

10

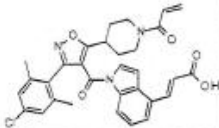
15

[Tabla 66]

108	X-37 E-8	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.93-2.10(2H,m), 2.11-2.22(2H,m), 2.29(3H,s), 2.75-2.88(1H,m), 3.16-3.28(1H,m), 3.45-3.55(1H,m), 4.10-4.20(1H,m), 4.74-4.83(1H,m), 5.73(1H,dd,J=10.9,1.8Hz), 6.31(1H,dd,J=16.3,1.8Hz), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 6.61(1H,dd,J=16.6,10.6Hz), 6.94(1H,s), 7.18-7.30(3H,m), 7.36(1H,t,J=8.2Hz), 7.56(1H,d,J=7.9Hz), 8.37-8.44(2H,m). MS(m/z): 578(M+H)⁺.
109	X-39 E-1	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.93-2.13(4H,m), 2.17(6H,s), 2.21(3H,s), 2.71-2.82(1H,brn), 3.11-3.22(1H,brn), 3.26-3.35(1H,m), 4.07-4.16(1H,m), 4.70-4.80(1H,m), 5.72(1H,dd,J=10.9,1.8Hz), 6.30(1H,dd,J=16.3,1.8Hz), 6.52-6.62(2H,m), 6.73(1H,d,J=3.6Hz), 6.81(2H,s), 7.08(1H,d,J=3.6Hz), 7.39(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.06(1H,d,J=15.7Hz), 8.42(1H,d,J=7.9Hz).

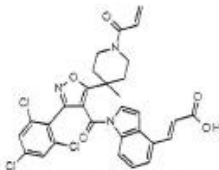
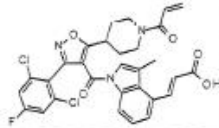
20

25

110	X-43 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-acriolipiperidin-4-il)-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.93-2.13(4H,m), 2.19(6H,s), 2.70-2.81(1H,brn), 3.11-3.21(1H,brn), 3.23-3.33(1H,m), 4.07-4.16(1H,m), 4.70-4.80(1H,m), 5.72(1H,dd,J=10.9,1.8Hz), 6.30(1H,dd,J=16.3,1.8Hz), 6.53-6.62(2H,m), 6.80(1H,d,J=3.6Hz), 7.02(2H,s), 7.08(1H,d,J=3.6Hz), 7.41(1H,t,J=7.9Hz), 7.60(1H,d,J=7.9Hz), 8.07(1H,d,J=15.7Hz), 8.40(1H,d,J=7.9Hz).
-----	-------------	--	---	---

5

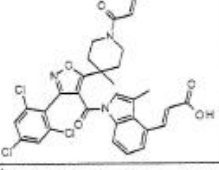
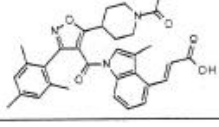
[Tabla 67]

111	X-56 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-acriolipiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.55(3H,s), 1.72-1.80(2H,m), 2.26-2.36(2H,brn), 3.35-3.50(2H,brn), 3.67-3.75(1H,brn), 3.92-4.01(1H,brn), 5.68(1H,d,J=10.3Hz), 6.27(1H,d,J=16.9Hz), 6.49-6.59(2H,m), 6.81(1H,d,J=3.6Hz), 7.23(1H,d,J=3.6Hz), 7.32(2H,brs), 7.41(1H,dd,J=8.2,4.1Hz), 7.60(1H,d,J=7.9Hz), 8.06(1H,d,J=16.3Hz), 8.43(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 612(M+H) ⁺ .
112	X-42 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-acriolipiperidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.92-2.24(4H,m), 2.33(3H,s), 2.74-2.87(1H,m), 3.14-3.28(1H,m), 3.41-3.51(1H,m), 4.09-4.20(1H,m), 4.73-4.83(1H,m), 5.74(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.31(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.60(1H,dd,J=16.6,10.6Hz), 6.92(1H,d,J=1.2Hz), 7.04-7.10(2H,m), 7.38(1H,t,J=8.2Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.39(1H,d,J=7.9Hz), 8.43(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 596(M+H) ⁺ .

10

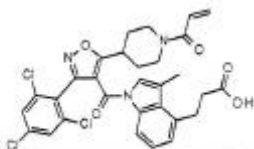
15

[Tabla 68]

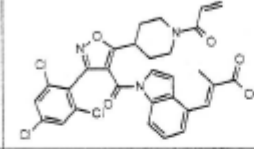
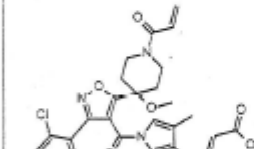
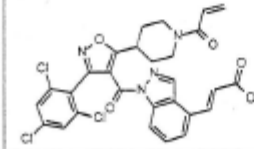
113	X-56 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-Acriolipiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.56(3H,s), 1.73-1.81(2H,m), 2.29-2.39(5H,brn), 3.34-3.51(2H,brn), 3.66-3.78(1H,brn), 3.94-4.04(1H,brn), 5.68(1H,d,J=10.3Hz), 6.27(1H,d,J=16.3Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.49-6.59(1H,m), 6.94(1H,s), 7.24-7.42(3H,m), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.41-8.48(2H,m). MS(m/z): 626(M+H) ⁺ .
114	X-39 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-(1-acriolipiperidin-4-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.92-2.04(2H,m), 2.06-2.14(2H,m), 2.17(6H,s), 2.21(3H,s), 2.30(3H,s), 2.74-2.84(1H,m), 3.13-3.24(1H,m), 3.30-3.39(1H,m), 4.04-4.18(1H,m), 4.70-4.80(1H,m), 5.71(1H,dd,J=10.3,1.8Hz), 6.30(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.59(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.76(1H,s), 6.80(2H,s), 7.35(1H,t,J=7.9Hz), 7.57(1H,d,J=7.9Hz), 8.46-8.46(2H,m).

20

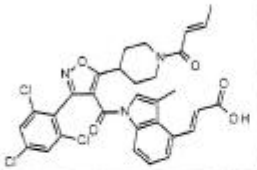
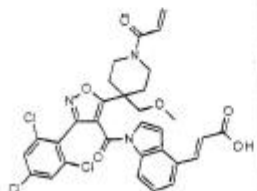
25

115	X-38 E-13	ácido 3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)-propanoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.91-2.06(2H,m), 2.08-2.21(2H,m), 2.29(3H,d,J=1.2Hz), 2.69(2H,t,J=7.9Hz), 2.76-2.89(1H,m), 3.17-3.28(1H,m), 3.29(2H,t,J=7.9Hz), 3.39-3.49(1H,m), 4.07-4.18(1H,m), 4.70-4.79(1H,m), 5.77(1H,dd,J=10.9,1.8Hz), 6.30(1H,dd,J=16.9,1.2Hz), 6.59(1H,dd,J=16.6,10.6Hz), 6.82(1H,d,J=1.2Hz), 7.10(1H,d,J=7.3Hz), 7.25-7.33(3H,m), 8.21(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 614(M+H)⁺.
-----	--------------	--	--

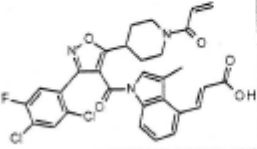
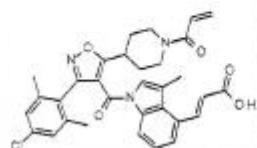
[Tabla 69]

118	X-38 E-10	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)-2-metilprop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.95-2.04(2H,m), 2.07(3H,s), 2.10-2.22(2H,m), 2.75-2.87(1H,m), 3.15-3.27(1H,m), 3.38-3.48(1H,m), 4.07-4.18(1H,m), 4.71-4.82(1H,m), 5.76(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.26-6.36(1H,m), 6.51-6.64(2H,m), 7.12-7.16(1H,m), 7.30-7.45(4H,m), 8.01(1H,s), 8.30(1H,d,J=7.9Hz). MS(m/z): 612(M+H)⁺.
117	X-59 E-8	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)-prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.98-2.46(4H,m), 2.39(3H,s), 3.03-3.16(1H,m), 3.24(3H,s), 3.42-3.58(1H,m), 3.80-3.91(1H,m), 4.43-4.54(1H,m), 5.72(1H,d,J=10.3Hz), 6.29(1H,dd,J=16.6,1.5Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.57(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.95(1H,d,J=1.2Hz), 7.31-7.41(3H,m), 7.59(1H,d,J=7.9Hz), 8.43-8.51(2H,m). MS(m/z): 642(M+H)⁺.
118	X-38 E-2	ácido (2E)-3-(1-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indazol-4-il)-prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.93-2.14(2H,m), 2.15-2.24(2H,m), 2.75-2.88(1H,m), 3.15-3.29(1H,m), 3.49-3.61(1H,m), 4.10-4.23(1H,m), 4.75-4.84(1H,m), 5.74(1H,dd,J=10.3,1.8Hz), 6.32(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.62(1H,d,J=16.3Hz), 6.62(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 7.33(2H,s), 7.60-7.67(2H,m), 8.03(1H,d,J=16.3Hz), 8.14(1H,s), 8.47(1H,dd,J=6.0,3.0Hz). MS(m/z): 599(M+H)⁺.

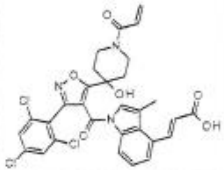
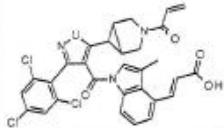
[Tabla 70]

119	X-38 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-{1-[(2E)-but-2-enil]piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.90(3H,dd,J=7.0,1.5Hz), 1.93-2.06(2H,m), 2.08-2.16(2H,m), 2.33(3H,s), 2.70-2.84(1H,m), 3.10-3.23(1H,m), 3.37-3.48(1H,m), 4.05-4.22(1H,m), 4.68-4.83(1H,m), 6.29(1H,dq,J=15.1,1.8Hz), 6.46(1H,d,J=15.7Hz), 6.85-6.95(2H,m), 7.32(2H,s), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.39(1H,d,J=7.3Hz), 8.43(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 626(M+H)⁺.
120	X-58 E-1	ácido (2E)-3-(1-[(5-{1-acnili-4-(metoximetil)piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.74-1.84(2H,m), 2.37-2.50(2H,m), 3.09(3H,s), 3.24-3.35(1H,brn), 3.37-3.67(3H,brn), 3.76-3.88(1H,brn), 4.16-4.29(1H,brn), 5.70(1H,dd,J=10.3,1.8Hz), 6.29(1H,dd,J=16.6,2.1Hz), 6.53-6.60(2H,m), 6.76(1H,d,J=4.2Hz), 7.27-7.34(3H,m), 7.39(1H,dd,J=7.9,3.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.05(1H,d,J=15.7Hz), 8.43(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 642(M+H)⁺.

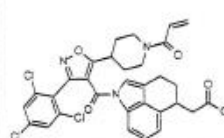
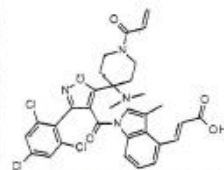
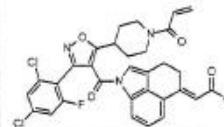
[Tabla 71]

121	X-44 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-{1-acnili-4-piperidin-4-il}-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.94-2.06(2H,m), 2.06-2.19(2H,m), 2.34(3H,s), 2.75-2.86(1H,m), 3.02-3.27(1H,m), 3.32-3.42(1H,m), 4.07-4.19(1H,m), 4.70-4.82(1H,m), 5.77(1H,dd,J=10.9,1.2Hz), 6.31(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.47(1H,d,J=15.7Hz), 6.59(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 6.81(1H,s), 7.34-7.43(3H,m), 7.60(1H,d,J=7.3Hz), 8.38(1H,d,J=7.9Hz), 8.46(1H,d,J=15.7Hz). MS(m/z): 596(M+H)⁺.
122	X-43 E-8	ácido (2E)-3-(1-[(5-{1-acnili-4-piperidin-4-il}-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.91-2.04(2H,m), 2.06-2.14(2H,m), 2.19(6H,s), 2.34(3H,s), 2.73-2.83(1H,m), 3.10-3.24(1H,m), 3.27-3.38(1H,m), 4.04-4.18(1H,m), 4.69-4.79(1H,m), 5.72(1H,dd,J=10.3,1.8Hz), 6.30(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.58(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.75(1H,d,J=1.2Hz), 7.00(2H,s), 7.37(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.38-8.47(2H,m).

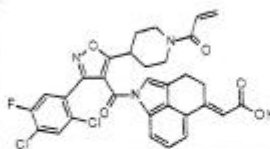
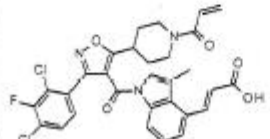
[Tabla 72]

123	X-47 E-8	ácido (2E)-3-[1-[[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.30-1.32(1H,m), 2.03-2.39(4H,m), 2.28(3H,s), 3.19-3.32(1H,m), 3.59-3.73(1H,m), 5.89-4.02(1H,m), 4.51-4.67(1H,m), 5.74(1H,d,J=10.3Hz), 6.32(1H,d,J=16.9Hz), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 6.63(1H,dd,J=16.6,10.6Hz), 6.87(1H,s), 7.25-7.32(2H,m), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.58(1H,d,J=7.3Hz), 8.34-8.44(2H,m), MS(m/z): 628(M+H) ⁺ .
124	X-57 E-8	ácido (2E)-3-[1-[[5-(3-acetil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.05(1H,dd,J=8.2,3.9Hz), 2.40(3H,s), 2.56-2.66(2H,m), 3.69(1H,dd,J=13.0,3.9Hz), 3.79-3.87(2H,m), 4.01(1H,d,J=13.3Hz), 5.71(1H,dd,J=9.4,2.7Hz), 6.23-6.38(2H,m), 6.45(1H,d,J=15.7Hz), 7.07(1H,s), 7.33-7.39(3H,m), 7.58(1H,d,J=7.9Hz), 8.34(1H,d,J=7.9Hz), 8.45(1H,d,J=15.7Hz), MS(m/z): 610(M+H) ⁺ .

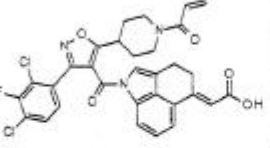
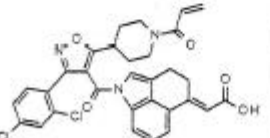
[Tabla 73]

125	X-38 E-18	ácido (1-[[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol-5-il]acético 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.84-2.18(6H,m), 2.45-2.92(5H,m), 3.13-3.27(1H,m), 3.41(1H,t,J=11.5,3.8Hz), 3.46-3.54(1H,m), 4.05-4.18(1H,m), 4.68-4.80(1H,m), 5.73(1H,dd,J=10.6,1.5Hz), 6.30(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.58(1H,dd,J=16.9,10.9Hz), 6.76(1H,s), 7.13(1H,d,J=7.3Hz), 7.28-7.34(3H,m), 7.98(1H,d,J=7.9Hz), MS(m/z): 626(M+H) ⁺ .
126	X-61 E-8	ácido (2E)-3-[1-[[5-(1-acetil-4-(dimetilamino)piperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 2.29-2.65(2H,m), 2.34(3H,s), 2.69-2.94(2H,m), 2.84(6H,s), 3.88-4.25(2H,m), 4.33-4.71(2H,m), 5.71(1H,brs), 6.28(1H,d,J=16.3Hz), 6.39-6.58(1H,m), 6.44(1H,d,J=15.7Hz), 6.82(1H,s), 7.18-7.31(1H,m), 7.38-7.46(2H,m), 7.60(1H,d,J=7.3Hz), 8.35-8.44(2H,m), MS(m/z): 655(M+H) ⁺ .
127	X-41 E-17	ácido (2E)-3-[1-[[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5-il]acético 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1.93-2.06(2H,m), 2.08-2.18(2H,m), 2.77-2.86(1H,m), 2.78(2H,t,J=6.7Hz), 3.14-3.27(1H,m), 3.37-3.48(1H,m), 3.37(2H,t,J=6.7Hz), 4.07-4.18(1H,m), 4.72-4.82(1H,m), 5.73(1H,d,J=10.3Hz), 6.30(1H,d,J=16.3Hz), 6.53(1H,s), 6.59(1H,dd,J=16.9,10.3Hz), 6.77(1H,s), 7.02(1H,d,J=8.5Hz), 7.19(1H,s), 7.38(1H,t,J=7.9Hz), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.09(1H,d,J=8.5Hz), MS(m/z): 608(M+H) ⁺ .

[Tabla 74]

128	X-44 E-17	ácido (2E)-3-{1-[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.91-2.04(2H,m), 2.04-2.13(2H,m), 2.71-2.82(1H,m), 2.80(2H,t, J=6.7Hz), 3.11-3.25(1H,m), 3.30-3.43(1H,m), 3.39(2H,t, J=6.7Hz), 4.05-4.18(1H,m), 4.69-4.81(1H,m), 5.73(1H,dd, J=10.3, 1.8Hz), 6.30(1H,dd, J=16.9, 1.8Hz), 6.54(1H,s), 6.58(1H,dd, J=16.9, 10.3Hz), 6.77(1H,s), 7.34-7.43(3H,m), 7.53(1H,d, J=7.9Hz), 8.09(1H,d, J=7.9Hz). MS(m/z): 608(M+H)⁺.
129	X-50 E-8	ácido (2E)-3-{1-[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.92-2.19(4H,m), 2.32(3H,s), 2.72-2.89(1H,m), 3.13-3.26(1H,m), 3.31-3.42(1H,m), 4.06-4.20(1H,m), 4.69-4.83(1H,m), 5.75(1H,dd, J=10.6, 1.5Hz), 6.31(1H,dd, J=16.9, 1.8Hz), 6.47(1H,d, J=15.7Hz), 6.59(1H,dd, J=16.6, 10.6Hz), 6.80(1H,s), 7.24-7.43(3H,m), 7.59(1H,d, J=7.3Hz), 8.37(1H,d, J=8.5Hz), 8.45(1H,d, J=15.7Hz). MS(m/z): 596(M+H)⁺.

[Tabla 75]

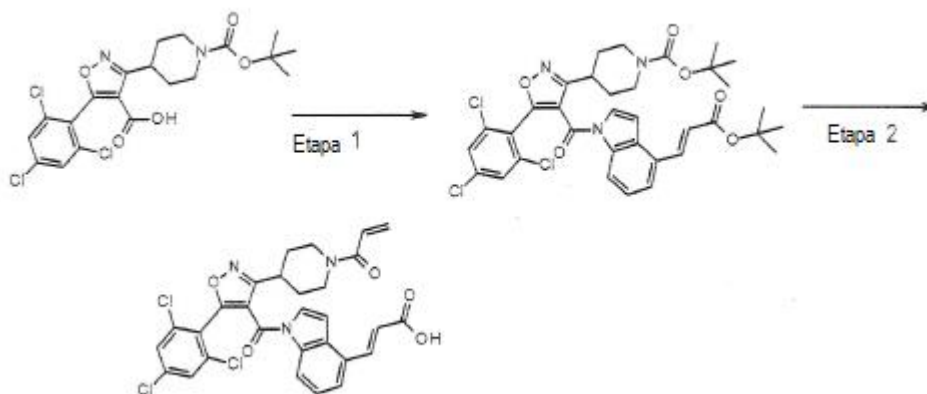
130	X-50 E-17	ácido (2E)-3-{1-[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.98(2H,ddd, J=24.8, 12.1, 3.9Hz), 2.04-2.15(2H,m), 2.70-2.86(1H,m), 2.79(2H,t, J=6.3Hz), 3.11-3.24(1H,m), 3.30-3.43(1H,m), 3.39(2H,t, J=6.3Hz), 4.03-4.19(1H,m), 4.69-4.83(1H,m), 5.73(1H,dd, J=10.3, 1.8Hz), 6.30(1H,dd, J=16.9, 1.8Hz), 6.54(1H,s), 6.58(1H,dd, J=16.6, 10.6Hz), 6.77(1H,s), 7.30(1H,dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.36(1H,dd, J=8.5, 6.7Hz), 7.38(1H,t, J=7.9Hz), 7.52(1H,d, J=7.9Hz), 8.07(1H,d, J=7.9Hz). MS(m/z): 608(M+H)⁺.
131	X-40 E-17	ácido (2E)-3-{1-[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden}etanoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.98(2H,ddd, J=24.8, 12.1, 3.9Hz), 2.05-2.15(2H,m), 2.72-2.85(3H,m), 3.12-3.25(1H,brm), 3.34-3.44(3H,m), 4.02-4.18(1H,m), 4.69-4.81(1H,m), 5.73(1H,dd, J=10.3, 1.8Hz), 6.30(1H,dd, J=16.9, 1.8Hz), 6.53(1H,s), 6.59(1H,dd, J=16.9, 10.9Hz), 6.73(1H,s), 7.27-7.32(2H,m), 7.38(1H,t, J=7.9Hz), 7.47-7.54(2H,m), 8.10(1H,d, J=7.9Hz). MS(m/z): 590(M+H)⁺.

[Ejemplo 132] ácido (2E)-3-(1-{[3-(1-acriloil-

piperidin-4-il)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-

carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 83]



5

10

[Etapa 1] 4-[4-({4-[(1E)-3-ter-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1H-indol-1-il}carbonil)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-3-il]piperidine-1-carboxilato de ter-butilo

15

20

25

A una solución del compuesto (160 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-76 en diclorometano (2 ml), se adicionó 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0.054 ml) adicionó gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó adicionalmente 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0.054 ml) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se adicionó a una solución del compuesto (0.082 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-1, N,N-di(propan-2-il)etilamina (0.16 ml), y 4-dimetilaminopiridina (4 mg) en diclorometano (1 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua and solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (93 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.55 (9H, s), 1.80-1.93 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.77-2.91 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 4.07-4.24 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.31-7.45 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[Etapa 2] (2E)-3-(1-([3-(1-acriloilpiperidin-4-il)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (93 mg) obtenido en la
15 etapa precedente 1 en diclorometano (1 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se adicionaron diclorometano (2 ml) y una solución acuosa saturada de
20 bicarbonato de sodio (1 ml) al residuo obtenido bajo enfriamiento con hielo, y se adicionó cloruro de acrililoilo (0.01 ml) al mismo con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se adicionó adicionalmente cloruro de acrililoilo (0.01 ml) a la misma, y la
25 mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La solución de

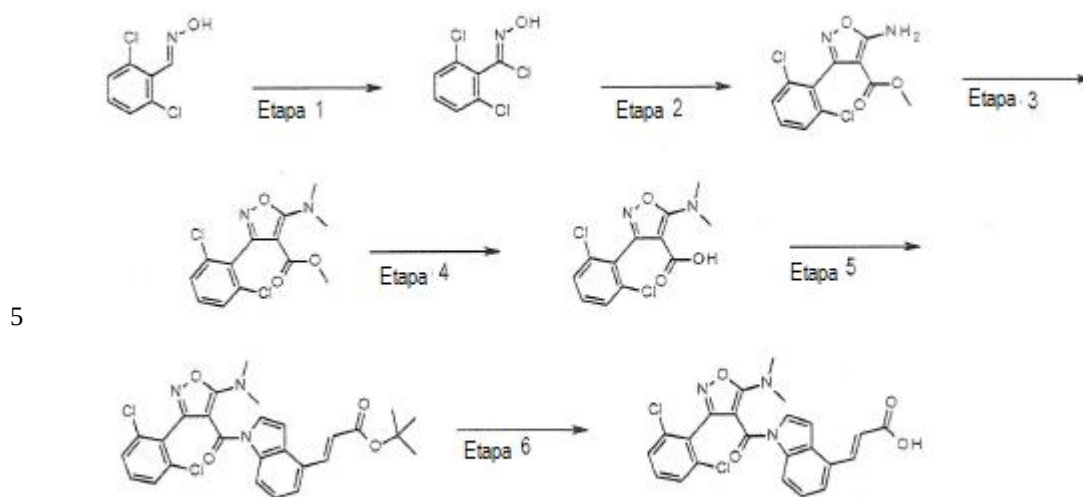
reacción se enfrió en hielo y se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) y cromatografía de capa delgada preparativa (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (26 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.06 (2H, m), 2.09-2.26 (2H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 4.3-4.17 (1H, m), 4.62-4.74 (1H, m), 5.70 (1H, dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 16.9, -10.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.34 (2H, s), 7.42 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (m/z): 598 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 133] ácido (2E)-3-(1-([3-(2,6-diclorofenil)-5-(dimetilamino)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

[Fórmula 84]



[Etapa 1] cloruro de (1Z)-2,6-dicloro-N-hidroxi-
10 bencenocarboximidoilo

Se disolvió 2,6-diclorobenzaldoxima (5.0 g) en N,N-dimetilformamida (75 ml). A la solución, se adicionó N-clorosuccinimida (3.69 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 horas, y
15 luego, se adicionó agua a la misma, seguido por extracción con éter dietílico. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (6.13 g).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30-7.41 (3H, m), 9.03 (1H, brs).

[Etapa 2] 5-amino-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de cianoacetato de etilo (0.25 ml) en tetrahidrofurano (3 ml), se adicionó una solución de metóxido de sodio (28% de solución en metanol, 0.46 ml) en metanol (6
25

ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución del compuesto (0.50 g) obtenido en la etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (1 ml) se adicionó
5 gota a gota a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y
10 luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.40 g).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (3H, s), 6.08 (2H, brs), 7.30-7.41 (3H, m).

[Etapa 3] 3-(2,6-diclorofenil)-5-(dimetilamino)-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (0.10 g) obtenido en la
20 etapa precedente 2 en N,N-dimetilformamida (2 ml), se adicionaron carbonato de potasio (0.24 g) y yoduro de metilo (0.49 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3.5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, y luego, se adicionó agua a la solución de reacción,
25 seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se

lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para
 5 obtener el compuesto del título (0.085 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.30 (6H, s), 3.47 (3H, s), 7.27-7.39 (3H, m).

[Etapa 4] ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-(dimetil-amino)-1,2-oxazol-4-carboxílico

A una solución del compuesto (0.51 g) obtenido en la
 10 etapa precedente 3 en metanol (10 ml), se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas. Después de que se deja enfriar, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó acetato de etilo al
 15 residuo obtenido, que luego se separó en dos capas. La capa acuosa se neutralizó por la adición de ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
 20 destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.36 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.29 (6H, s), 7.26-7.37 (3H, m).

[Etapa 5] (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-(dimetilamino)-1, 2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-
 25 enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (0.10 g) obtenido en la etapa precedente 4 en benceno (3 ml), se adicionaron cloruro de tionilo (0.12 ml) y N,N-dimetilformamida (0.01 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se deja enfriar, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml).

A una solución del compuesto (0.08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-1 en N,N-dimetilformamida (3 ml), se adicionó hidruro de sodio (55% de aceite, 0.014 g) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de cloruro de ácido se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se adicionó agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0.165 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 3.16 (6H, s), 6.42 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.56 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.05-7.21 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.45

(1H, d = 7.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 16.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[Etapa 6] ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-(dimetilamino)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (0.16 g) obtenido en la etapa precedente 5 en diclorometano (7 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (0.083 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.04 (6H, s), 6.58 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.46 (1H, brs).

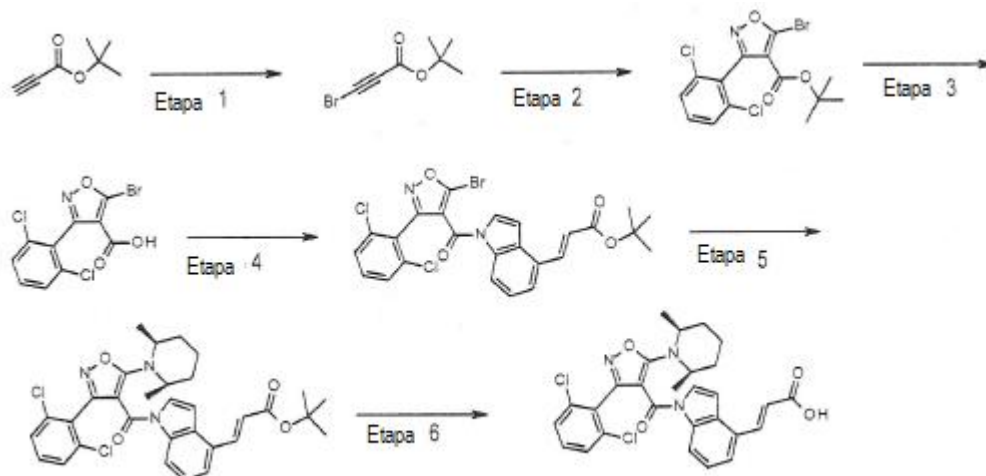
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 133 utilizando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 133 como un material de partida.

[Tabla 76]

Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
134	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(diethylamino)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.16(6H,t,J=7.0Hz), 3.45-3.54(4H,m), 6.56(1H,d,J=16.3Hz), 6.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.28-7.41(4H,m), 7.45(1H,d,J=3.6Hz), 7.62(1H,d,J=7.9Hz), 7.79(1H,d,J=15.7Hz), 8.07(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 498(M+H) ⁺ .
135	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(pírolidin-1-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.90-1.96(4H,brm), 3.40-3.53(4H,brm), 6.56(1H,d,J=15.7Hz), 6.75(1H,d,J=3.6Hz), 7.29-7.44(4H,m), 7.47(1H,d,J=3.6Hz), 7.62(1H,d,J=7.9Hz), 7.81(1H,d,J=16.3Hz), 8.08(1H,d,J=8.5Hz), 12.44(1H,s). MS(m/z): 496(M+H) ⁺ .
136	ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(morfolin-4-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 3.41-3.46(4H,m), 3.62-3.67(4H,m), 6.58(1H,d,J=15.7Hz), 6.87(1H,d,J=4.2Hz), 7.30-7.45(5H,m), 7.59(1H,d,J=4.2Hz), 7.65(1H,d,J=7.9Hz), 7.84(1H,d,J=15.7Hz), 8.08(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 512(M+H) ⁺ .

[Ejemplo 137] ácido (2E)-3-(1-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

[Fórmula 85]



[Etapa 1] 3-bromoprop-2-inoato de ter-butilo

A una solución de 2-propinoato de ter-butilo (50.0 g)

en acetona (500 ml), se adicionó nitrato de plata (6.73 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras que la solución de reacción se enfrió en un baño de agua, se adicionó al mismo N-bromosuccinimida (79.2 g), y la
5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Un solvente mezclado de éter dietílico/n-pentano (1:4) se adicionó al residuo obtenido, y la materia insoluble depositada se filtró a
10 través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (81.3 g), que se utilizó en la siguiente reacción sin que sea purificada.

[Etapa 2] 5-bromo-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-carboxilato de ter-butilo

15 El compuesto (81.3 g) obtenido en la etapa precedente 1 y el compuesto (44.5 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 4 se disolvieron en acetato de etilo (480 ml). A la solución, se adicionó agua (60 ml), y la mezcla se agitó. Se adicionó bicarbonato de sodio (50.0 g) a la misma bajo enfriamiento con
20 hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se
25 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló

bajo presión reducida, and acetato de etilo/n-hexano se
 adicionó al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó
 por filtración para obtener el compuesto del título (34.7 g).
 También, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y
 5 luego, se adicionó n-hexano al residuo obtenido. El sólido
 resultante se recolectó por filtración para obtener
 adicionalmente el compuesto del título (15.7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (9H, s), 7.34-7.44 (3H, m).

[Etapa 3] ácido 5-bromo-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-
 10 oxazol-4-carboxílico

A una solución del compuesto (15.7 g) obtenido en la
 etapa precedente 2 en diclorometano (50 ml), se adicionó ácido
 trifluoroacético (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La
 15 solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con
 agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
 solvente se destiló bajo presión reducida, y se adicionó n-
 hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se recolectó
 por filtración para obtener el compuesto del título (9.95 g).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.45 (3H, m).

[Etapa 4] (2E)-3-[1-[5-bromo-3-(2,6-diclorofenil)-
 1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoato de ter-
 butilo

A una suspensión del compuesto (9.0 g) obtenido en la
 25 etapa precedente 3 en diclorometano (180 ml), se adicionó N,N-

dimetilformamida (0.1 ml), y la mezcla se agitó. Se adicionó a la misma cloruro de oxalilo (2.5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 30°C durante 3 horas.

A una suspensión del compuesto (6.5 g) obtenido en el
 5 Ejemplo de Referencia E-1 en N,N-dimetilformamida (180 ml), se
 adicionó hidruro de sodio (55% de aceite, 1.3 g) bajo
 enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió en
 hielo y se adicionó gota a gota a la solución de cloruro de
 10 ácido durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo utilizando
 una cánula. Mientras que se calienta a temperatura ambiente, la
 mezcla se agitó durante 17 horas, y luego, se adicionó agua a
 la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. El
 extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó
 15 sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo
 presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante
 cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de
 etilo) para obtener el compuesto del título (6.14 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (9H, s), 6.48 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.87-
 20 6.88 (1H, m), 7.33-7.39 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.91
 (1H, d, J = 16.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[Etap 5] (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-(cis-
 2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-
 4-il)prop-2-enoato de ter-butilo

25 A una solución del compuesto (50 mg) obtenido en la

etapa precedente 4 en N,N-dimetilformamida (1 ml), se adicionó
 cis-2,6-dimetilpiperidina (0.024 ml), y la mezcla se agitó a
 80°C durante 7 horas. La solución de reacción se concentró bajo
 presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante
 5 cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de
 etilo) para obtener el compuesto del título (16.1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.60 (12H, m),
 1.75-1.90 (3H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J = 16.3$
 Hz), 6.57 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.29 (1H, d,
 10 $J = 7.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.9$
 Hz), 7.84 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (m/z): 594 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 6] ácido (2E)-3-(1-([3-(2,6-diclorofenil)-5-
 (cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1,2-oxazoi-4-il]carbonil)-1H-
 15 indol-4-il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (16.1 mg) obtenido en la
 etapa precedente 5 en diclorometano (2 ml), se adicionó ácido
 trifluoroacético (0.3 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la
 mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La
 20 solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con
 agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
 obtenido se purificó mediante cromatografía de capa delgada
 preparativa (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del
 25 título (12.2 mg).

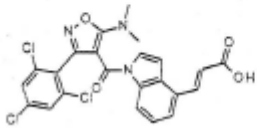
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (6K, d, $J = 6.7$ Hz), 1.42-1.86 (6H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 6.58 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.30-7.44 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (m/z): 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo 137.

[Tabla 77]

10

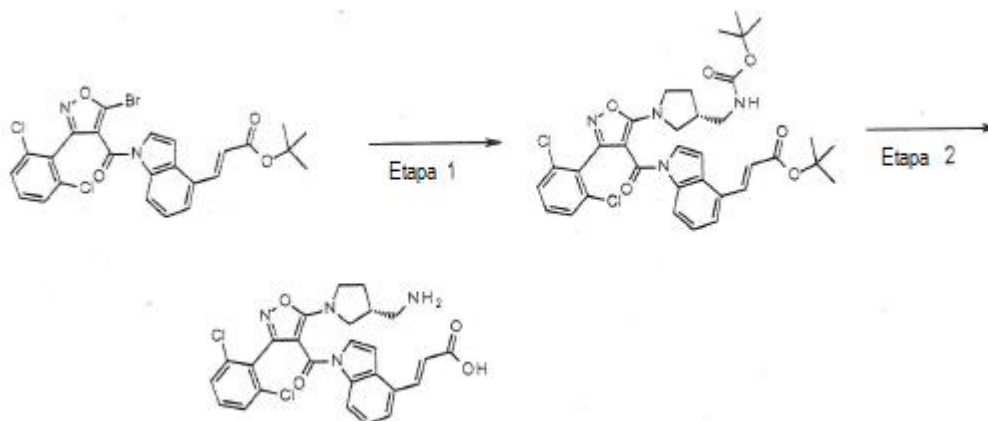
Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
138	ácido (2E)-3-[1-([5-(dimetilamino)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$(DMSO-d_6)δ:3.03(6H,s),6.59(1H,d,$J=15.7$Hz),6.86(1H,d,$J=3.6$Hz),7.33(1H,t,$J=8.2$Hz),7.55(1H,d,$J=3.6$Hz),7.61-7.73(3H,m),7.86(1H,d,$J=16.3$Hz),8.07(1H,d,$J=8.5$Hz),12.45(1H,brs). MS(m/z):504($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

15

[Ejemplo 139] ácido (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-(amino-metil)pirrolidin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}-carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

[Fórmula 86]

20



25

[Etapa 1] (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-{ [(ter-butoxi-

carbonil)amino]metil}pirrolidin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (50 mg) obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 137 y clorhidrato de (S)-3-N-butoxi-carbonilaminometilpirrolidina (35.6 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se adicionó trietilamina (0.037 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (60.5 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.55 (9H, s), 1.74-1.87 (1H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.12-3.32 (2H, m), 3.43-3.81 (H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 6.42 (1H, d, H= 15.7 Hz), 6.51 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.06-7.21 (3H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 15.7 Kz), 7.83 (1H, d, J= 15.7 Hz), 8.20 (1H, J = 8.5 Hz).

[Etapa 2] ácido (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-(aminometil)-pirrolidin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}-carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

A una solución del compuesto (60.5mg) obtenido en la etapa precedente 1 en diclorometano (3 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (0.5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, luego

se diluyó con diclorometano y se hizo débilmente básica por la adición de trietilamina bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de capa delgada preparativa (cloroformo/metanol/agua) para obtener el compuesto del título (15.5 mg).

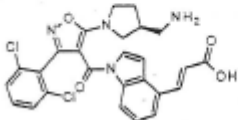
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20-1.31 (2H, m), 1.73-1.85 (1H, m), 2.4-2.16 (1H, m), 2.63-2.72 (3H, m), 2.83-2.81 (2H, m), 3.39-3.76 (3H, m), 6.56 (1H, d, $J = 15.7\text{z}$), 6.73 (1H, d, $J = 3.6\text{z}$), 7.30-7.35 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 3.6\text{z}$), 7.62 (1H, d, $J = 7.3\text{z}$), 7.79 (1H, d, $J = 16.3\text{z}$), 8.09 (1H, d, $J = 8.5\text{z}$).

MS (m/z 525 ($M+H$) $^+$).

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo 139.

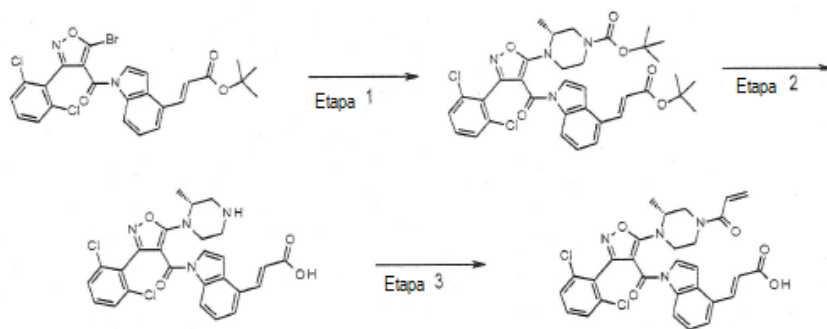
[Tabla 78]

20

Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
140	ácido (2E)-3-[(1-[(5-[3S]-3-(aminometil)pírolidin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 1.76-1.86(1H,m), 2.07-2.17(1H,m), 2.55-2.64(1H,m), 2.84-2.99(3H,m), 3.44-3.80(3H,m), 6.56(1H,d,$J=16.3\text{Hz}$), 6.71-6.75(1H,m), 7.25-7.52(7H,m), 7.62(1H,d,$J=7.3\text{Hz}$), 7.80(1H,d,$J=15.7\text{Hz}$), 8.09(1H,d,$J=7.9\text{Hz}$). MS(m/z): 525($M+H$)$^+$.

[Ejemplo 141] ácido (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-acrilóil-2-metilpiperazin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}-carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

[Fórmula 87]



5

[Etapa 1] (3R)-4-[4-({4-[(1E)-3-ter-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1H-indol-1-il}carbonil)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-5-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución del compuesto (150 mg) obtenido en la
 10 etapa 4 del Ejemplo 137 en N,N-dimetilformamida (3 ml), se
 adicionó (3R)-1-ter-butoxicarbonil-3-metilpiperazina (107 mg),
 y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
 La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y
 el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en
 15 columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para
 obtener el compuesto del título (137 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.37 (3H, m), 1.45-1.48 (9H, m), 1.54-1.57 (9H, m), 2.95-3.31 (2H, m), 3.37-3.66 (2H, m), 3.85-4.35 (3H, m), 6.42-6.46 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.10-7.22 (3H, m),
 20 7.28-7.35 (2H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (m/z): 681 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2] ácido (2E)-3-[1-({3-(2,6-diclorofenil)-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico
 25

A una solución del compuesto (137 mg) obtenido en la etapa precedente 1 en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se hizo básica débilmente por la adición de trietilamina bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente reacción sin que sea purificada.

[Etapa 3] ácido (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil)-1H-indol-4-il]prop-2-enoico

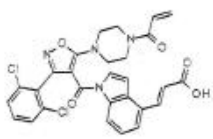
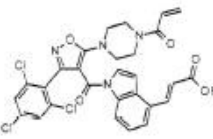
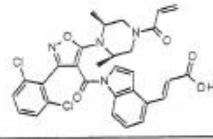
El compuesto obtenido en la etapa precedente 2 se suspendió en diclorometano (16 ml). A la suspensión, se adicionaron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (8 ml) y cloruro de acrililoilo (0.034 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se adicionó adicionalmente cloruro de acrililoilo (0.034 ml) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se hizo acídica por la adición de ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida,

y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (86.4 mg).

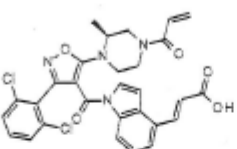
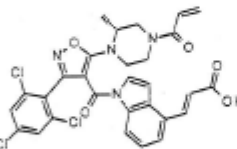
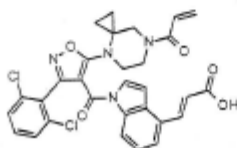
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.87–3.11 (1H, m),
 5 3.46–3.61 (2H, m), 3.94–4.30 (4H, m), 5.70 (1H, d, $J = 10.9$
 Hz), 6.11–6.21 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.71–6.83
 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.31–7.47 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.66
 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J =$
 8.5 Hz), 12.48 (1H, s).
 10 MS (m/z): 579 ($M+H$) $^+$.

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 141.

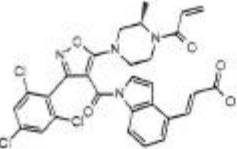
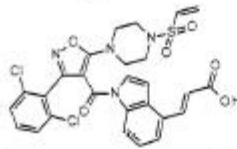
[Tabla 79]

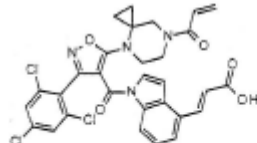
Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
15 142	ácido (2E)-3-(1-[5-(4-acrililpiperazin-1-il)-3-(2,6-dicloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.46–3.57(4H,m), 3.60–3.74(4H,m), 5.69(1H,dd, $J=2.4,10.3$ Hz), 6.12(1H,dd, $J=2.1,16.6$ Hz), 6.58(1H,d, $J=15.7$ Hz), 6.77(1H,dd, $J=10.3,16.9$ Hz), 6.85(1H,d, $J=3.6$ Hz), 7.33(1H,t, $J=7.9$ Hz), 7.36–7.46(3H,m), 7.60(1H,d, $J=3.6$ Hz), 7.65(1H,d, $J=7.3$ Hz), 7.84(1H,d, $J=15.7$ Hz), 8.10(1H,d, $J=7.9$ Hz). MS(m/z): 565($M+H$) $^+$.
20 143	ácido (2E)-3-(1-[5-(4-acrililpiperazin-1-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.45–3.54(4H,m), 3.60–3.70(4H,m), 5.69(1H,dd, $J=2.4,16.3$ Hz), 6.12(1H,dd, $J=2.4,16.3$ Hz), 6.60(1H,d, $J=16.3$ Hz), 6.76(1H,dd, $J=10.6,16.6$ Hz), 6.91(1H,d, $J=3.6$ Hz), 7.34(1H,t, $J=8.2$ Hz), 7.62(1H,d, $J=3.6$ Hz), 7.66–7.71(3H,m), 7.87(1H,d, $J=16.3$ Hz), 8.09(1H,d, $J=7.9$ Hz). MS(m/z): 601($M+H$) $^+$.
25 144	ácido (2E)-3-(1-[5-(4-acrilil-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}$ 1.23(6H,m), 3.04–3.11(1H,m), 3.42–3.52(1H,m), 3.98–4.34(4H,m), 5.74(1H,dd, $J=2.1,10.6$ Hz), 6.21(1H,dd, $J=2.1,16.6$ Hz), 6.57(1H,d, $J=16.3$ Hz), 6.85(2H,dd, $J=11.2,16.0$ Hz), 7.33(2H,t, $J=7.9$ Hz), 7.37–7.42(2H,m), 7.58(1H,d, $J=3.6$ Hz), 7.63(1H,d, $J=7.9$ Hz), 7.79(1H,d, $J=16.3$ Hz), 8.09(1H,d, $J=7.9$ Hz). MS(m/z): 593($M+H$) $^+$.

[Tabla 80]

145	ácido (2E)-3-[1-[(5-{(2S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.19(3H,d,J=6.7Hz), 2.84-3.16(1H,m), 3.26-3.62(2H,m), 3.94-4.27(4H,m), 5.70(1H,d,J=11.5Hz), 6.15(1H,dd,J=7.6,16.0Hz), 6.59(1H,d,J=16.3Hz), 6.72-6.84(1H,m), 6.85-6.88(1H,m), 7.31-7.46(4H,m), 7.57-7.60(1H,m), 7.66(1H,d,J=7.9Hz), 7.84(1H,d,J=15.7Hz), 8.10(1H,d,J=8.5Hz), 12.48(1H,s). MS(m/z): 579(M+H)⁺.
146	ácido (2E)-3-[1-[(5-{(2R)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.89(1H,t,J=6.3Hz), 1.34(3H,d,J=6.3Hz), 3.42-4.15(4H,m), 4.32-4.65(2H,m), 5.77(1H,d,J=10.3Hz), 6.37(1H,d,J=16.9Hz), 6.46-6.60(2H,m), 6.70(1H,s), 7.23(2H,s), 7.33-7.42(2H,m), 7.55(1H,d,J=7.3Hz), 8.06(1H,d,J=14.5Hz), 8.24(1H,d,J=8.5Hz).
147	ácido (2E)-3-[1-[(5-{(7-acriloil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 0.82-0.92(2H,m), 1.01-1.09(2H,m), 3.36-3.58(4H,m), 3.68-3.78(2H,m), 5.67(1H,d,J=10.3Hz), 6.07-6.17(1H,m), 6.60(1H,d,J=16.3Hz), 6.67-6.81(1H,m), 6.90-6.96(1H,m), 7.34(1H,t,J=7.9Hz), 7.39-7.52(3H,m), 7.62-7.71(2H,m), 7.87(1H,d,J=16.3Hz), 8.07(1H,d,J=8.5Hz), 12.48(1H,s). MS(m/z): 591(M+H)⁺.

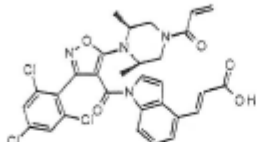
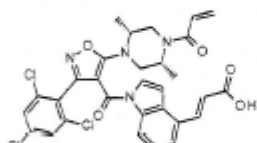
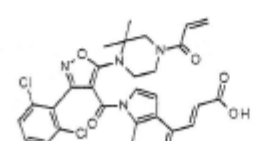
[Tabla 81]

148	ácido (2E)-3-[1-[(5-{(3R)-4-acriloil-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.88(1H,t,J=6.3Hz), 1.25-1.31(2H,m), 1.37(3H,d,J=6.3Hz), 3.19-3.54(2H,m), 3.77-3.90(2H,m), 5.75(1H,d,J=10.3Hz), 6.34(1H,d,J=16.9Hz), 6.48-6.57(2H,m), 6.67-6.71(1H,m), 7.18-7.30(2H,m), 7.32-7.41(2H,m), 7.55(1H,d,J=7.9Hz), 8.06(1H,d,J=15.7Hz), 8.24(1H,d,J=7.9Hz).
149	ácido (2E)-3-[1-[(3-(2,6-diclorofenil)-5-(4-(etenilsulfonil)piperazin-1-il)-12-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 3.10-3.16(4H,m), 3.52-3.61(4H,m), 6.12(1H,d,J=16.9Hz), 6.22(1H,d,J=10.3Hz), 6.59(1H,d,J=15.7Hz), 6.82-6.89(2H,m), 7.29-7.47(4H,m), 7.57(1H,d,J=3.6Hz), 7.66(1H,d,J=7.9Hz), 7.84(1H,d,J=15.7Hz), 8.07(1H,d,J=8.5Hz). MS(m/z): 601(M+H)⁺.

150	ácido (2E)-3-(1-[(5-{7-acrílioi-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-ii)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-ii]carbonil)-1H-indol-4-ii)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.86-0.93(2H,m), 1.01-1.13(2H,m), 1.23-1.30(2H,m), 3.53-3.76(4H,m), 5.73(1H,d,J=10.3Hz), 6.27-6.50(2H,m), 6.55(1H,d,J=15.7Hz), 6.73(1H,brs), 7.22-7.38(4H,m), 7.56(1H,d,J=7.3Hz), 8.07(1H,d,J=16.3Hz), 8.22(1H,d,J=8.5Hz).
-----	---	--

5

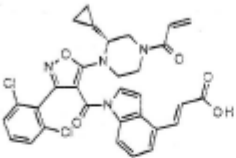
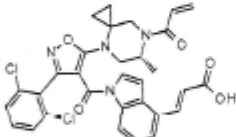
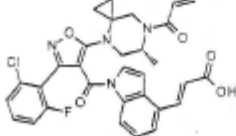
[Tabla 82]

151	ácido (2E)-3-(1-[(5-{4-acrílioi-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-ii)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-ii]carbonil)-1H-indol-4-ii)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.88(1H,t,J=7.0Hz), 1.26(1H,t,J=7.3Hz), 1.38(6H,d,J=6.7Hz), 3.09-3.19(1H,m), 3.53-3.87(1H,m), 4.26-4.56(2H,m), 5.78-5.82(1H,m), 6.42(1H,dd,J=16.9,1.8Hz), 6.50-6.62(2H,m), 6.66(1H,d,J=3.6Hz), 7.18(2H,s), 7.32-7.38(2H,m), 7.54(1H,d,J=7.9Hz), 8.04(1H,d,J=15.7Hz), 8.23(1H,d,J=8.5Hz).
152	ácido (2E)-3-(1-[(5-{[2R,5R]-4-acrílioi-2,5-dimetilpiperazin-1-ii)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-ii]carbonil)-1H-indol-4-ii)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.19(3H,d,J=6.0Hz), 1.24-1.28(2H,m), 1.33(3H,d,J=6.0Hz), 3.21(1H,dd,J=14.5,10.3Hz), 3.92-4.02(1H,m), 4.22-4.30(1H,m), 4.50-4.60(1H,m), 5.79(1H,d,J=10.9Hz), 6.42-6.57(3H,m), 6.61(1H,d,J=3.6Hz), 7.17(2H,s), 7.30-7.37(2H,m), 7.52(1H,d,J=7.3Hz), 8.03(1H,d,J=15.7Hz), 8.21(1H,d,J=8.5Hz).
153	ácido (2E)-3-(1-[(5-{4-acrílioi-2,2-dimetilpiperazin-1-ii)-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-ii]carbonil)-1H-indol-4-ii)prop-2-enoico 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.43-1.46(6H,m), 3.35-3.41(3H,m), 3.51-3.57(1H,m), 3.62-3.66(2H,m), 5.68-5.73(1H,m), 6.13-6.19(1H,m), 6.56-6.92(3H,m), 7.34(1H,t,J=8.2Hz), 7.39-7.49(4H,m), 7.67(1H,d,J=7.3Hz), 7.85(1H,d,J=16.3Hz), 8.09(1H,d,J=7.9Hz), 12.48(1H,s). $\text{MS}(\text{m/z})$: 593(M+H) $^+$.

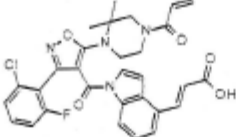
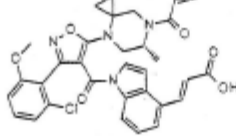
20

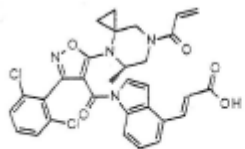
25

[Tabla 83]

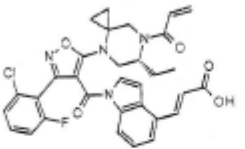
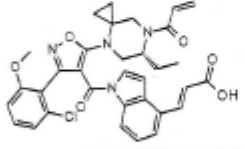
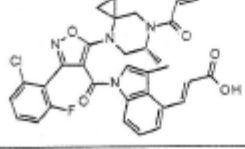
154	ácido (2E)-3-{1-[(5-{(2R)-4-acriloil-2-ciclopropilpiperazin-1-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 0.28-0.40(2H,m), 0.43-0.51(1H,m), 0.55-0.66(1H,m), 1.24-1.28(4H,m), 2.85-3.03(1H,m), 3.46-3.63(1H,m), 4.02-4.15(1H,m), 4.33-4.47(1H,m), 5.65-5.74(1H,m), 6.13(1H,d,J=16.3Hz), 6.60(1H,d,J=16.3Hz), 6.72-6.86(1H,m), 6.95(1H,s), 7.34(1H,t,J=8.2Hz), 7.42(2H,s), 7.50-7.58(2H,m), 7.68(1H,d,J=7.9Hz), 7.86(1H,d,J=15.7Hz), 8.10(1H,d,J=8.5Hz), 12.49(1H,s). MS(m/z): 605(M+H)⁺.
155	ácido (2E)-3-{1-[(5-{(6R)-7-acriloil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 0.60-1.45(7H,m), 3.26-3.75(4H,m), 4.29-4.86(1H,m), 5.67(1H,d,J=10.9Hz), 6.12(1H,d,J=16.3Hz), 6.59(1H,d,J=15.7Hz), 6.66-6.79(1H,m), 6.82-7.01(1H,m), 7.24-7.47(3H,m), 7.49-7.61(2H,m), 9.59-9.62(1H,m), 7.85(1H,d,J=16.3Hz), 8.10(1H,d,J=7.9Hz), 12.48(1H,s). MS(m/z): 605(M+H)⁺.
156	ácido (2E)-3-{1-[(5-{(6R)-7-acriloil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.25-1.34(9H,m), 3.61(1H,d,J=13.9Hz), 3.83-3.94(1H,m), 4.47-4.55(1H,m), 5.72(1H,d,J=10.3Hz), 6.29-6.62(4H,m), 6.83-7.21(4H,m), 7.34(1H,t,J=7.9Hz), 7.52(1H,d,J=7.3Hz), 8.01(1H,d,J=15.7Hz), 8.25(1H,d,J=7.9Hz).

[Tabla 84]

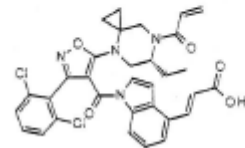
157	ácido (2E)-3-{1-[(5-(4-acriloil-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.60(6H,d,J=13.9Hz), 3.37-3.49(2H,m), 3.53-3.64(3H,m), 3.75(1H,s), 5.76(1H,d,J=11.5Hz), 6.33-6.55(3H,m), 6.68(1H,brs), 6.87-6.95(1H,m), 7.08-7.15(1H,m), 7.20-7.25(1H,m), 7.28-7.39(2H,m), 7.53(1H,d,J=7.9Hz), 8.04(1H,d,J=15.7Hz), 8.23(1H,d,J=7.9Hz).
158	ácido (2E)-3-{1-[(5-{(6R)-7-acriloil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2-cloro-6-metoxifenil)-1,2-oxazol-4-il}carbonil)-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.80-1.02(4H,m), 1.31-1.40(3H,m), 2.98-3.11(1H,m), 3.45-3.70(5H,m), 3.92-4.00(2H,m), 5.72(1H,d,J=9.1Hz), 6.27-6.58(4H,m), 6.89-6.98(1H,m), 7.07-7.15(1H,m), 7.24-7.28(2H,m), 7.29-7.36(1H,m), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.01(1H,d,J=15.7Hz), 8.30(1H,d,J=8.5Hz).

159	ácido (2E)-3-[1-[(5R)-7-acriloil-5-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-<i>d</i>₆)δ: 0.85(3H,d,J=6.7Hz), 1.04-1.13(4H,m), 1.21-1.31(4H,m), 3.21-3.32(1H,m), 3.51-4.24(4H,m), 5.65-5.73(1H,m), 6.15(1H,dd,J=2.1,16.6 Hz), 6.60(1H,d,J=15.7Hz), 6.66-6.83(1H,m), 6.93(1H,brs), 7.32-7.45(3H,m), 7.59-7.69(3H,m), 7.86(1H,d,J=16.3Hz), 8.06(1H,d,J=7.9Hz), 12.48(1H,brs). MS(m/z): 605(M+H)⁺.
-----	--	--

[Tabla 85]

160	ácido (2E)-3-[1-[(5R)-7-acriloil-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.71-1.09(6H,m), 1.24-1.30(2H,m), 1.64-1.71(1H,m), 3.56(1H,d,J=13.3Hz), 3.79-4.03(2H,m), 4.17-4.43(1H,m), 5.72(1H,brs), 6.26-6.66(4H,m), 6.87(1H,brs), 7.03-7.21(2H,m), 7.24-7.28(1H,m), 7.34(1H,t,J=7.9Hz), 7.52(1H,d,J=7.9Hz), 8.02(1H,d,J=15.7 Hz), 8.24(1H,d,J=8.5Hz).
161	ácido (2E)-3-[1-[(5R)-7-acriloil-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2-cloro-6-metoxifenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.93(3H,t,J=7.3Hz), 1.24-1.34(2H,m), 1.67-2.05(6H,m), 3.47-3.64(3H,m), 3.87-4.13(3H,m), 5.72(1H,brs), 6.27-6.62(4H,m), 6.92-7.16(2H,m), 7.23-7.36(3H,m), 7.51(1H,d,J=7.3Hz), 8.01(1H,d,J=15.7Hz), 8.29(1H,d,J=7.9 Hz). MS(m/z): 615(M+H)⁺.
162	ácido (2E)-3-[1-[(5R)-7-acriloil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-3-metil-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.74-1.07(4H,m), 1.24-1.40(5H,m), 2.28(3H,s), 2.98-3.07(1H,m), 3.62(1H,d,J=11.5Hz), 3.89-4.02(1H,m), 5.73(1H,d,J=9.7Hz), 6.27-6.49(3H,m), 6.81-7.01(2H,m), 7.04-7.21(2H,m), 7.24-7.35(2H,m), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 8.28(1H,d,J=8.5Hz), 8.40(1H,d,J=15.7 Hz).

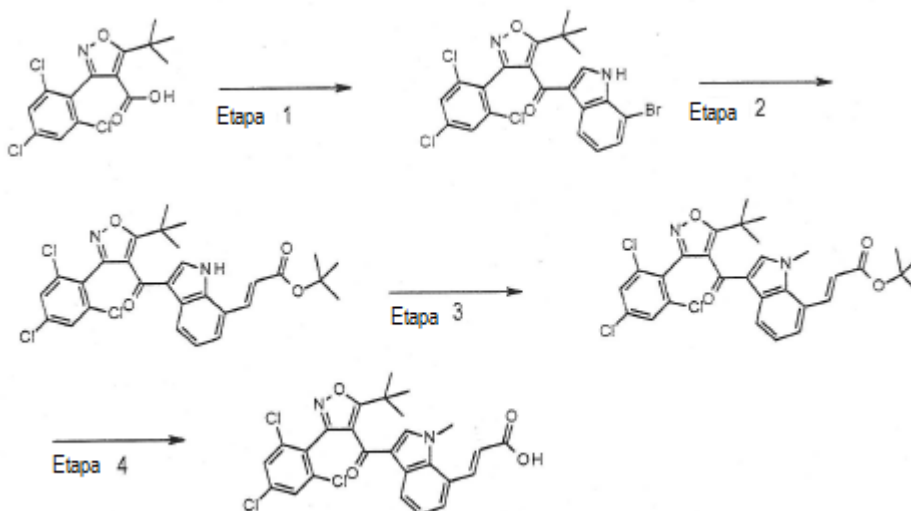
[Tabla 86]

163	ácido (2E)-3-[1-[(5R)-7-acriloil-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-4-il]-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-4-il]prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-<i>d</i>₆)δ: 0.60-0.81(5H,m), 0.98-1.66(4H,m), 3.24-3.41(5H,m), 5.67(1H,dd,J=2.1,10.6 Hz), 6.12(1H,dd,J=2.1,16.6Hz), 6.55-6.64(1H,m), 6.68-6.83(1H,m), 6.85-6.99(1H,m), 7.27-7.48(3H,m), 7.51-7.70(3H,m), 7.79-7.91(1H,m), 8.09(1H,d,J=7.9Hz), 12.51(1H,brs). MS(m/z): 619(M+H)⁺.
-----	---	---

[Ejemplo 164] ácido (2E)-3-(3-[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1-metil-1H-indol-7-il}prop-2-enoico

[Fórmula 88]

5



10

[Etapa 1] (7-Bromo-1H-indol-3-il)[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metanona

15

A una solución del compuesto (1.00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-5 y N, N-dimetilformamida (10 μ l) en diclorometano (20 ml), se adicionó cloruro de oxalilo (743 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener cloruro de ácido.

20

A una solución del cloruro de ácido en diclorometano (15 ml), se adicionó cloruro de aluminio (781 mg) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

25

A una solución de 7-bromoindol (1.16 g) en

diclorometano (15 ml), se adicionó la solución de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se vertió en hielo y se separó en dos capas. La capa acuosa se sometió a
5 extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
10 hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (514 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (2H, s), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.67 (1H, brs).

15 [Etapa 2] (2E)-3-(3-([5-ter-butil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1H-indol-7-il)prop-2-enoato de ter-butilo

A una solución del compuesto (510 mg) obtenido en la etapa precedente 1, acrilato de ter-butilo (186 mg), N,N-
20 di(propan-2-il)etilamina (0.33 ml), y tris(2-metilfenil)-fosfina (88 mg) en N,N-dimetilformamida (3.5 ml), se adicionó acetato de paladio (33 mg), y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora utilizando un aparato de microondas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionaron acetato de
25 etilo y solución salina saturada a la solución de reacción, que

luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua and solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante
 5 cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (430 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.55 (9H, s), 6.42 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.28 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 4.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J =
 10 15.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.93 (1H, brs).

MS (m/z): 573 (M+H)⁺.

[Etapa 3] (2E)-3-(3-[5-ter-butil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-indol-7-il)prop-2-enoato de ter-butilo

15 A una solución del compuesto (426 mg) obtenido en la etapa precedente 2 en N,N-dimetilformamida (3 ml), se adicionó hidruro de sodio (55% de aceite, 36 mg) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se adicionó yoduro de metilo (0.14 ml) a la
 20 solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se adicionaron hielo, agua, y acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
 25 bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexane/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (354 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.54 (9H, s), 3.99 (3H, s), 6.32
5 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.44 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (m/z): 587 (M+H)⁺.

[Etapa 4] ácido (2E)-3-(3-[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil)-1-metil-1H-indol-7-
10 il)prop-2-enoico

A una solución del compuesto (350 mg) obtenido en la etapa precedente 3 en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en
15 una solución mezclada de agua y diclorometano y se separó en dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna
20 de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (260 mg).

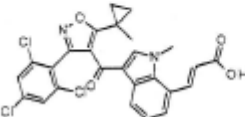
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.00 (3H, s), 6.42 (1H, d J = 15.1 Hz), 7.29 (2H, s), 7.32 (1H, t, J = 7.9, 3.9 Hz) 7.45 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.52
25 (1H, d, J = 15.1 Hz).

MS (m/z): 531 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo método como en el Ejemplo 164.

[Tabla 87]

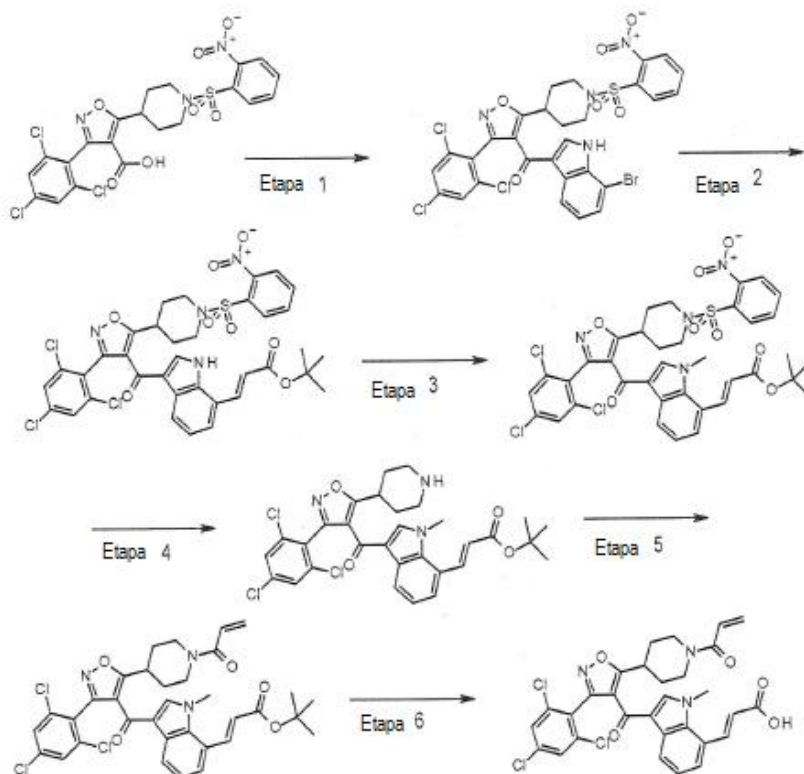
5

Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
165	ácido (2E)-3-(1-metil-3-[[5-(1-metilciclopropil)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil]-1H-indol-7-il)prop-2-enoico 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0.87(2H, dd, J=6.7, 3.3 Hz), 1.37(2H, dd, J=6.7, 4.8 Hz), 1.43(3H, s), 4.04(3H, s), 6.43(1H, d, J=15.7 Hz), 7.29-7.32(3H, m), 7.50-7.52(2H, m), 8.43(1H, d, J=7.9 Hz), 8.53(1H, d, J=15.7 Hz). MS(m/z): 529(M+H)⁺.

10

[Ejemplo 166] ácido (2E)-3-(3-([5-(1-acriloil-piperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil)-1-metil-1H-indol-7-il)prop-2-enoico
[Fórmula 89]

15



25

[Etapa 1] (7-Bromo-1H-indol-3-il)[5-{1-[(2-nitro-fenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metanona

A una suspensión del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-38 en diclorometano (5.35 ml), se adicionaron N,N-dimetilformamida (28 µl) y cloruro de oxalilo (0.153 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (5.35 ml). A esta solución, se adicionó cloruro de aluminio (238 mg) bajo enfriamiento con hielo bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adicionó 7-bromoindol (262 mg) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se adicionó a hielo, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14 5 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) 8: δ: 2.08-2.18 (3H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J = 15.7, 9.1 Hz), 3.97 (2H, d, J = 12.7 Hz), 6.90-7.07 (1H, m), 7.20 (1H, q, J = 7.9Hz), 7.35 (2H,

dd, $J = 15.1, 8.5$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 7.59-7.77 (2H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.64 (1H, s).

MS (m/z): 739 (M+H)⁺.

5 [Etapa 2] (2E)-3-(3-{[5-{1-[(2-nitrofenil)sulfonil]-piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-1H-indol-7-il)prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (76.7 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 2 del Ejemplo 164 utilizando el
10 compuesto (145 mg) obtenido en la etapa precedente 1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.59 (9H, s), 2.06-2.16 (4H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.30-7.32 (2R, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 16.4$
15 Hz), 7.98-8.01 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.90 (1H, s).

MS (m/z): 787 (M+H)⁺.

[Etapa 3] (2E)-3-(1-metil-3-{[5-{1-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-7-il)prop-2-enoato de ter-butilo

20 El compuesto del título (44.7 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 164 utilizando el compuesto (76.7 mg) obtenido en la etapa precedente 2.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 2.05-2.12 (4H, m), 2.87-2.94
25 (2H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.88-4.04 (5H, m), 6.32 (1H,

d, $J = 15.8$ Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.61-7.72 (4H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 8.25-8.35 (2H, m).

MS (m/z): 801 (M+H)⁺.

5 [Etapa 4] (2E)-3-(1-metil-3-{[5-(piperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-7-il)-prop-2-enoato de ter-butilo

El compuesto del título (26.9 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 94
10 utilizando el compuesto (44.7 mg) obtenido en la etapa precedente 3.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 2.20-2.30 (4H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.11 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.42-3.51 (3H, m), 3.94 (3H, s), 6.32 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.28-7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d,
15 $J = 6.1$ Hz), 8.26-8.36 (2H, m).

MS (m/z): 614 (M+H)⁺.

[Etapa 5] (2E)-3-(3-{[5-(1-acrilolipiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-indol-7-il)prop-2-enoato de ter-butilo

20 El compuesto del título (16.6 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 4 del Ejemplo 94 utilizando el compuesto (26.9 mg) obtenido en la etapa precedente 4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9 H, s), 1.93-2.10 (4H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.93 (3H,
25

s), 4.01-4.17 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 10.6, 1.5 Hz), 6.27-6.35 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J = 16.6, 10.6 Hz), 7.27-7.35 (4H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 8.26-8.38 (2H, m).

5 MS (m/z): 670 (M+H)⁺.

[Etapa 6] ácido (2E)-3-(3-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-indol-7-il)prop-2-enoico

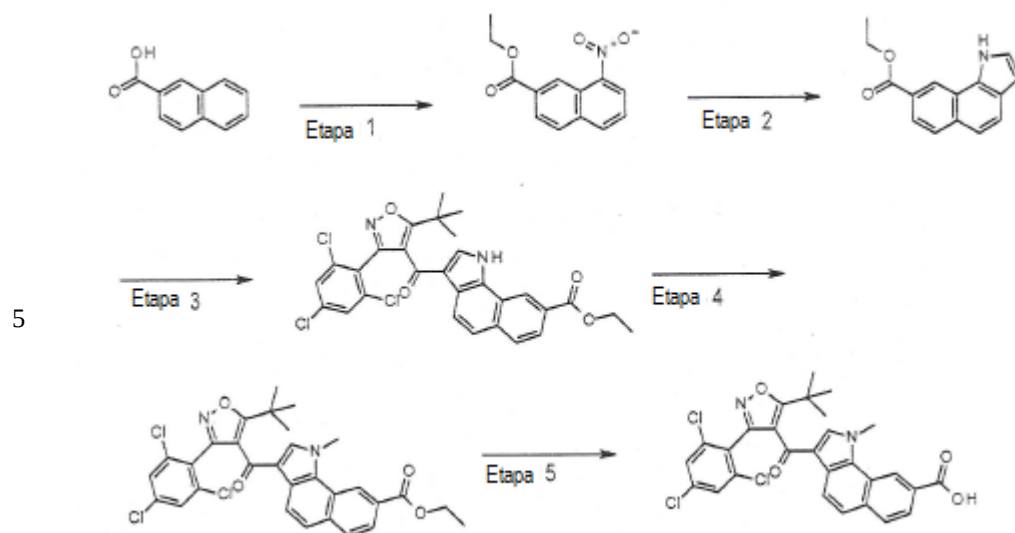
El compuesto del título (10.1 mg) se obtuvo
10 por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 10
utilizando el compuesto (16.6 mg) obtenido en la etapa
precedente 5.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61-1.77 (2H, m), 2.00 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.60-2.74 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.33-3.39 (1H, m),
15 3.98-4.11 (4H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 6.06 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 16.6, 10.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.33 (1H, t, J = 16.0 Hz), 13.5 (1H,
20 brs).

MS (m/z): 614 (M+H)⁺.

[Ejemplo 167] ácido 3-{[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-benzo[g]-indol-8-carboxílico

25 [Fórmula 90]



[Etapa 1] 8-nitronaftalen-2-carboxilato de etilo

10 Una solución de ácido naftal-en-2-carboxílico (10 g) en anhídrido acético (105 ml) se enfrió a -10°C , y se adicionó una solución de ácido nítrico humeante (2.71 ml) en anhídrido acético (13 ml) gota a gota a la misma durante 10 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5

15 horas y luego se vertió en hielo. La materia soluble se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener una mezcla de ácidos 5- y 8-nitronaftalen-2-carboxílicos (12.6 g). Se adicionaron etanol (110 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1.2 ml) al sólido obtenido, y la mezcla

20 se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se concentró presión reducida, y se adicionó etanol al residuo. El sólido resultante se recolectó por filtración. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el

25 compuesto del título (2.96 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.47 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.27 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 9.27 (1H, s).

5 [Etapa 2] eH-benzo[g]indol-8-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto (1.0 g) obtenido en la etapa precedente 1 en tetrahidrofurano (20 ml), se adicionó cloruro de vinil magnesio (14% de solución en tetrahidrofurano, 13.7 ml) gota a gota a -45°C , y la mezcla se agitó a la misma
 10 temperatura como en lo anterior durante 2 horas. Se adicionaron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución salina saturada, y acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se separó en dos capas. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó
 15 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (342 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.50 (3H, m), 4.48 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.22 (1H, brs).

[Etapa 3] 3-{[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-benzo[g]indol-8-carboxilato de
 25 etilo

A una solución del compuesto (382 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia X-5 en tolueno (3.84 ml), se adicionaron N,N-dimetilformamida (14 μ l) y cloruro de tionilo (0.4 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La solución de
 5 reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (6.58 ml). A la solución, se adicionó cloruro de aluminio (219 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

A una solución del compuesto (2 62 mg) obtenido en la
 10 etapa precedente 2 en diclorometano (6.56 ml), se adicionó la solución de reacción precedente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se vertió en hielo, seguido por extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
 15 solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (61.1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.52 (12H, m), 4.46 (2H, q, $J = 7.1$ Hz),
 20 7.69 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.79 (1H, s), 9.48 (1H, brs).

[Etapa 4] 3-[[5-ter-butil-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-benzo[g]indol-8-
 25 carboxilato de etilo

El compuesto del título (46 mg) se obtuvo por el mismo método como en la etapa 3 del Ejemplo 164 utilizando el compuesto (61.1 mg) obtenido en la etapa precedente 3.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39-1.52 (OH, m), 4.31 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, t, J = 4.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.17 (1H, s).

[Etapa 5] ácido 3-{[5-ter-butil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1-metil-1H-benzo[g]indol-8-ácido

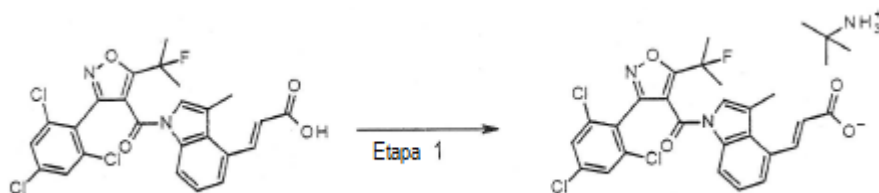
A una solución mezclada del compuesto (46 mg) obtenido en la etapa precedente 4 en tetrahidrofurano (0.48 ml) y metanol (0.48 ml), se adicionó una solución acuosa (0.48 ml) de hidróxido de litio (13.4 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La solución de reacción se hizo acídica por la adición de ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, y luego, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (37 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.33 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J =

8.5 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.26 (1H, s).

[Ejemplo 168] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

5 [Fórmula 91]



[Etapa 1] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-flucropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

A una suspensión del compuesto (15 g) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 21 en 2-propanol (150 ml), se adicionó una solución de ter-butilamina (2.94 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó durante la noche a 50°C bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (15.4 g).

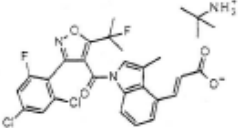
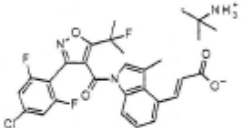
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (9H, s), 1.83 (6H, d, J = 22.4 Hz), 2.35 (3H, s), 6.39 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (2H, s), 7.93 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz).

Analítico. Calculado para C₂₅H₁₇Cl₃FN₂O₄ x C₄H₁₂N: C, 57.20; H, 4.80; Cl, 17.46; F, 3.12; N, 6.90.

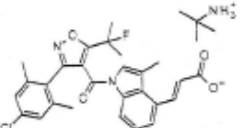
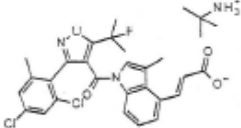
25 Encontrado: C, 57.01; H, 4.93; Cl, 17.65; F, 3.09; N, 6.89.

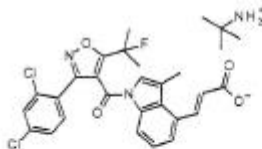
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método como en el Ejemplo 168.

[Tabla 88]

Ejemplo No.	Nombre y estructura	Datos instrumentales
169	sal de terbutilamina del ácido (2E)-3-(1-(3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)-carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.19(9H,s), 1.83(6H,d,J=23.0Hz), 2.34(3H,s), 6.40(1H,d,J=15.7Hz), 7.31(1H,t,J=8.2Hz), 7.37(1H,s), 7.56(1H,d,J=7.3Hz), 7.69-7.72(2H,m), 7.95(1H,d,J=15.7Hz), 8.16(1H,d,J=8.5Hz). Anal. Calculado para C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₄ ·C ₄ H ₁₂ N·0.25H ₂ O: C, 58.35; H, 4.98; Cl, 11.88; F, 6.36; N, 7.04. Encontrado C, 58.27; H, 5.13; Cl, 11.98; F, 6.45; N, 6.93.
170	sal de terbutilamina del ácido (2E)-3-(1-(3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)-carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.21(9H,s), 1.72-1.89(6H,m), 6.42(1H,d,J=15.7Hz), 7.32(1H,t,J=7.9Hz), 7.48(1H,s), 7.56-7.60(3H,m), 7.97(1H,d,J=15.7Hz), 8.18(1H,d,J=7.9Hz). Anal. Calculado para C ₂₅ H ₁₇ ClF ₃ N ₂ O ₄ ·C ₄ H ₁₂ N·0.25H ₂ O: C, 60.00; H, 5.12; Cl, 6.11; F, 9.82; N, 7.24. Encontrado C, 59.90; H, 4.96; Cl, 6.17; F, 9.72; N, 6.94.

[Tabla 89]

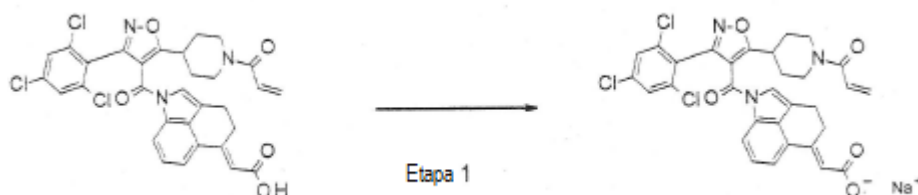
171	sal de terbutilamina del ácido (2E)-3-(1-(3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)-carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.19(9H,s), 1.81(6H,d,J=22.4Hz), 2.15(6H,s), 2.36(3H,s), 6.38(1H,d,J=15.1Hz), 7.21(2H,brs), 7.28(1H,t,J=8.2Hz), 7.48(1H,s), 7.54(1H,d,J=7.9Hz), 7.95(1H,d,J=15.7Hz), 8.17(1H,d,J=8.5Hz). Anal. Calcd for C ₂₇ H ₂₁ ClF ₂ N ₂ O ₄ ·C ₄ H ₁₂ N: C, 65.54; H, 6.21; Cl, 6.24; F, 3.34; N, 7.40. Found: C, 65.50; H, 6.22; Cl, 6.17; F, 3.31; N, 7.41.
172	sal de terbutilamina del ácido (2E)-3-(1-(3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il)-carbonil)-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico 	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.18(9H,s), 1.83(6H,d,J=21.2Hz), 2.25(3H,s), 2.35(3H,s), 6.38(1H,d,J=15.7Hz), 7.29(1H,t,J=7.9Hz), 7.39(1H,s), 7.45-7.57(3H,m), 7.94(1H,d,J=15.1Hz), 8.17(1H,d,J=7.9Hz). Anal. Calcd for C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ FN ₂ O ₄ ·C ₄ H ₁₂ N: C, 61.22; H, 5.48; Cl, 12.05; F, 3.23; N, 7.14. Found: C, 60.94; H, 5.42; Cl, 11.97; F, 3.20; N, 7.15.

173	sal de terbutilamina del ácido (2E)-3-{1-[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il}prop-2-enoico 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.20(9H,s), 1.82(6H,d,J=21.8Hz), 2.30(3H,s), 6.39(1H,d,J=15.7Hz), 7.30(1H,t,J=8.2Hz), 7.44(1H,s), 7.53-7.57(2H,m), 7.64(1H,d,J=8.5Hz), 7.72(1H,d,J=1.8Hz), 7.93(1H,d,J=15.7Hz), 8.18(1H,d,J=7.9Hz). Anal. Calcd for C₂₅H₁₈Cl₂F₂N₂O₄·C₄H₁₃N: C, 60.63; H, 5.26; Cl, 12.34; F, 3.31; N, 7.31. Found: C, 60.37; H, 5.26; Cl, 12.18; F, 3.26; N, 7.32.
-----	--	---

5

[Ejemplo 174] sal de sodio del ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

10 [Fórmula 92]



15 [Etapa 1] sal de sodio del ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

A una suspensión del compuesto (1.28 g) obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 94 en tetrahidrofurano (10 ml), se
20 adicionó una solución de hidróxido de sodio etanólico 1 N (1.8 ml), y la mezcla se agitó. Después de la confirmación de la disolución, el solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo se secó. Después de la adición de etanol (10 ml) a la misma, el solvente se destiló nuevamente bajo presión reducida,
25 y el residuo se secó. Se adicionó a la misma etanol (10 ml), y

la mezcla se agitó durante la noche a 40°C. Se adicionó a la misma acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora. Luego, el sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido obtenido se secó en aire durante la noche para obtener el compuesto del título (1.02 g).

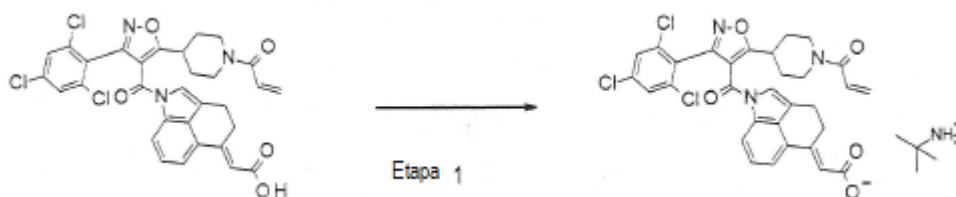
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.63-1.80 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 3.11-3.19 (3H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 5.67 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 16.4, 2.4 Hz), 6.38 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J = 16.4, 10.3 Hz), 7.00 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times \text{Na}$: C, 57.56; H, 3.58; Cl, 16.44; N, 6.50; Na, 3.55.

Encontrado: C, 56.69; H, 3.79; Cl, 16.13; N, 6.28; Na, 3.53.

[Ejemplo 175] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-iliden]-etanoico

[Fórmula 93]



[Etapa 1] sal de ter-butilamina del ácido (2E)-[1-
 {[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-
 oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenczo[cd]indol-5(1H)-iliden]-
 etanoico

5 Al compuesto (0.64 g) obtenido en la etapa 5 del
 Ejemplo 94, se adicionó una solución de 1 mol/L de ter-
 butilamina en tetrahidrofurano (1.05 ml), y el compuesto se
 disolvió mediante calentamiento. Se adicionó al mismo acetato
 de etilo (10 ml), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente
 10 durante 3 días con luz protegida. El solvente se concentró bajo
 presión reducida, y el residuo se secó. Luego, el sólido se
 suspendió por la adición de acetato de etilo. El sólido se
 recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El
 sólido obtenido se secó en aire para obtener el compuesto del
 15 título.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (9H, s), 1.68-1.77 (2H, m), 2.3- 2.10
 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.71-2.79 (1H, m), 3.11-3.22
 (3H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 4.13 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.47
 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz),
 20 6.10 (1H, d, $J = 16.4, 2.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.81 (1H,
 dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$
 Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.81 (2H, s), 7.89 (1H, d, $J =$
 7.9 Hz).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 60.22; H,
 25 5.05; Cl, 15.24; N, 8.03.

Encontrado: C, 59.61; H, 5.05; Cl, 15.29; N, 7.89.

[Ejemplo de Prueba 1] Evaluación de la actividad inhibidora contra las enzimas IDH1R132H e IDH1R132C.

La proteína IDH1R132H y la proteína IDH1R132C se prepararon como sigue: el gen IDH1R132H o IDH1R132C se integró en un vector pET24b(+) (Novagen) para preparar un constructo para fusión C-terminal de etiqueta 6 x histidina. Después de la transformación de Rosetta 2 (DE3) *E. coli*, la expresión de la proteína se condujo con IPTG. La *E. coli* se recolectó y se homogenizó, seguido por la purificación de afinidad de la proteína de fusión 6 x histidina utilizando columnas HisTrap HP (GE Healthcare Japón Corp.) y purificación de filtración de gel utilizando columnas Superdex 200 (GE Healthcare Japón Corp.) para obtener la proteína IDH1R132H o IDH1R132C de interés.

IDH1R132H y IDH1R132C cada una se convierte a 2-oxoglutarato y NADPH a D-2-hidroxiglutarato (2-HG) y NADP⁺. Por lo tanto, la actividad de las enzimas IDH1R132H e IDH1R132C se puede medir al detectar niveles de NADPH.

La evaluación de la actividad inhibidora de enzima se llevó a cabo como sigue: 40 μ L cada una de soluciones de reacción que contienen diferentes concentraciones de cada compuesto (Tris-HCl 100 mM (pH 7.5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 20 mM, 0.5 mg/mL de albúmina de suero bovino, glutatona reducida 1 mM, 40 μ M de NADPH, 2-oxoglutarato 0.5 mM, sulfóxido de

dimetilo al 0.5%, 50000 a 0.128 nM de compuesto y IDH1R132H 12 nM o IDH1R132C 10 nM como la enzima) se adicionó a cada cavidad de placas de 384 cavidades (Greiner Blo One International GmbH, #781096) y se incubó a temperatura ambiente. Mientras que la fluorescencia derivada de NADPH se monitoreó ocasionalmente, la reacción se terminó por la adición de 5 μ L de EDTA 0.5 M antes del consumo de NADPH. 5 μ L de reactivo WST-8 (Dojindo Laboratories, #CK04) se adicionó y se mezcló adicionalmente con el mismo. 15 minutos después, la absorbancia a 450 nm se midió utilizando un lector de placa (PerkinElmer, Inc., EnVision). El valor de absorbancia observado refleja la cantidad de NADPH residual. A partir de los datos de absorbancia, la actividad inhibidora de enzima de cada compuesto en cada concentración se calculó y se analizó utilizando software de análisis estadístico médico GraphPad Prism para calcular un valor IC50.

Los resultados se muestran en las Tablas 90 a 93.

[Tabla 90]

Ejemplo No.	Ejemplo de Prueba 1		Ejemplo de Prueba 2	Ejemplo de Prueba 3	Ejemplo de Prueba 4	Ejemplo de Prueba 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	relación (%)
1	10	56	33	33	79	21
2	7	47	21	18	24	18
3	7	64		60		42
4	8	56	14	27	28	15
5	11	62		42		
6	17	151		459		
7	11	152		787		
8	8	55	21	22	68	67
9	28	107		1271		
10	18	179	73	50	152	27
11	13	112	> 400	345	> 900	57
12	16	144	31	24	60	7
13	18	148	55	51	151	28
14	14	110		32		
15	12	106		37		
16	15	107	73	89	143	32
17	24	201		242		
18	19	162	121	136	447	56
19	16	169	96	64	65	79
20	27	267		435		
21	12	95	49	56	58	14
22	31	199	110	109	159	13
23	6	75		709		
24	20	162		255		
25	30	326		248		
26	38	253		248		
27	11	160		128		
28	8	90		401		
29	14	102		94		39
30	12	114		350		
31	7	57		24		
32	43	176		413		
33	20	192	37	43	30	15
34	53	364		209		55
35	33	161		244		64
36	13	109	137	170	191	43
37	13	117		149		35
38	34	234		200		61
39	12	168		389		
40	21	139	39	57	62	18
41	52	280	230	254	320	
42	50	217		178		84
43	18	139	49	63	72	54
44	22	189	177	194	257	72
45	13	114	42	60	78	
46	28	197	294	459	657	69
47	13	98	33	62	42	17
48	29	193	134	115	216	72
49	9	79	89	119	51	44
50	11	104	127	173	175	84
51	15	115	165	83	271	52
52	17	136		263		71
53	17	160		146		60
54	17	109	168	90	172	16

[Tabla 91]

Ejemplo No.	Ejemplo de Prueba 1		Ejemplo de Prueba 2	Ejemplo de Prueba 3	Ejemplo de Prueba 4	Ejemplo de Prueba 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C				
	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	relación (%)
55	14	125	96	62	130	15
56	15	107		52		28
57	10	98	37	26	61	12
58	27	178		299		
59	15	117	52	56	66	10
60	18	116	126	82	299	9
61	36	300		327		63
62	20	155	165	69	178	10
63	15	145	184	193	290	31
64	255	888	>	2000		
65	22	198	68	93	263	65
66	14	122		59		46
67	17	154	68	95	250	27
68	15	125	32	32	30	47
69	18	168	181	197	534	20
70	16	153	91	71	175	41
71	81	646				
72	25	201	52	59	77	46
73	43	208	14	7	15	
74	20	175		118		20
75	11	118		138		
76	6	94		118		
77	8	94		428		
78	23	192	204	281	518	50
79	21	161	26	35	26	15
80	49	335	147	99	144	
81	26	163	24	31	30	15
82	13	96		10		
83	11	87	43	33	168	23
84	15	80		15		
85	14	99		9.0		
86	8	79		23		
87	34	145		71		68
88	23	158	70	61	190	
89	50	185		27		
90	7	59	65	36	372	
91	21	120		23		
92	10	80		9		
93	12	85	51.0	42	87	119
94	24	159	32	3	262	1
95	6	67		89		44
96	149	422		290		
97	19	164		162		
98	19	116		34		
99	142	272	167	24	287	15
100	37	189	41	28	36	75
101	16	189		32		
102	53	117	>	400	>	900
103	25	114		506		90
104	32	93	45	7	129	8
105	519	567		32		27
106	64	149	143	23	192	12
107	66	169	94	11	137	18
108	35	149	>	400	>	900

[Tabla 92]

Ejemplo No.	Ejemplo de Pruebas		Ejemplo de Pruebas 1	Ejemplo de Pruebas 3	Ejemplo de Pruebas 4	Ejemplo de Pruebas 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	relación (%)
	IC50 (nM)	IC50 (nM)				
109	127	243		43		23
110	158	216		48		52
111	66	188		10		
112	31	115	196	12	> 900	15
113	27	104	40	2	245	13
114	21	81	34	3	35	12
115	147	301		32		12
116	440	471		42		57
117	23	117	32	2	75	10
118	509	625		97		87
119	73	190		30		12
120	119	357		51		31
121	43	110	74	8	> 900	8
122	32	94	43	6	143	29
123	28	149	24	13	> 900	
124	61	128	161	22	> 900	
125	355	454		78		72
126	27	149		8		
127	46	139	51	6	133	1
128	38	91	40	3	> 900	1
129	85	182	214	10,0	245	
130	60	143	150	14	> 900	5
131	62	133	62	4	272	3
132	162	279		28		
133	10	93		390		
134	31	143		347		
135	14	122		376		
136	27	140		335		
137	28	189		299		
138	12	88		288		
139	183	373		339		
140	256	1038		0		
141	160	327	> 2000	190	> 900	36
142	83	123		134		56
143	116	150		148		60
144	71	151		107		34
145	80	214		620		56
146	176	144		104		38
147	20	78	> 400	219	> 900	18
148	167	225		114		50
149	16	132		278		96
150	26	98	214	41	> 900	18
151	98	168		41		60
152	144	222		276		87
153	88	130		166		
154	299	235		294		45
155	20	122	245	35	> 900	41
156	41	167		167		60
157	314	256		265		89
158	64	179		178		62
159	11	84	> 400	138	> 900	30
160	26	81	> 400	106	> 900	47
161	35	98		121		72
162	20	95	> 400	333	> 900	

[Tabla 93]

Ejemplo No.	Ejemplo de Prueba 1		Ejemplo de Prueba 2	Ejemplo de Prueba 3	Ejemplo de Prueba 4	Ejemplo de Prueba 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C				
	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	relación (%)
163	16	98	206	45	498	33
164	11	95	245	330	674	89
165	10	81	127	186	213	
166	54	141	> 400	294	> 900	81
167	37	196		195		87
168						13
169						17
170						35
171						22
172						8
173						2

[Ejemplo de Prueba 2] Evaluación de actividad inhibidora de producción 2-HG (2-hiaroxiglutarato) utilizando células TF-1 que expresan IDH1R132H.

Una línea celular de eritroleucemia humana TF-1 (American Type Culture Collection) se cultivó en un medio RPMI (Life Technologies Corp., #11875-093) que contiene suero bovino fetal al 10% (concentración final) (Hyclone, #SH30070.03) y 2 ng/mL de GM-CSF recombinante humana (factor de estimulación de colonia de macrófago de granulocitos) (R&D Systems, Inc., #215-GM-050) (después en la presente referido como medio de crecimiento A). Una línea celular TF-1 que portan IDH1R132H se preparó como sigue: ADN que codifica un mutante IDH1R132H de IDH1 humana se clonó en un vector retroviral pMSCVpuro (Clontech Laboratories, Inc., #634-401). Células PT67 (Clontech Laboratories, Inc., #634-401) se transfectaron con el vector construido pMSCVpuro-IDH1R132H por el uso del método de lipofección (Invitrogen Corp., #15338-100) de modo que los virus se produjeron y se secretaron en el sobrenadante. El sobrenadante de cultivo que contiene virus se centrifugó a 2000

rpm durante 20 minutos, y el sobrenadante de centrifugación obtenido se utilizó como una solución de virus. Células 1200000 TF-1 se suspendieron en 6 mL de medio de crecimiento A y se colocan en placas en una placa de 10-cm (IWAKI, #3020-100). 4
5 mL de la solución de virus mezclada con Polibreno (Sigma-Aldrich Corp.) a una concentración final de 4 ng/mL se adicionó a la misma. Después de la infección viral, células que expresan IDH1R132H se seleccionaron en medio de crecimiento A que contiene 2 µg/mL (concentración final) puromicina (Invitrogen
10 Corp., #ant-pr) y subsecuentemente se clonó por el método de dilución limitante para establecer una TF-1/IDH1R132H de línea celular TF-1 que expresa IDH1R132H.

40000 células/190 µL de células TF-1/IDH1R132H en medio de crecimiento A se inocularon a 190 µL/cavidad a una
15 placa de 96 cavidades (IWAKI, #3860-096). Luego, 10 µL de una solución de cada compuesto diluido a una concentración predeterminada con medio de crecimiento A se adicionó a cada cavidad, y las células se incubaron a 37°C durante 2 días bajo CO2 al 5%. Después de la incubación, 100 µL del sobrenadante de
20 cultivo se transfirió de cada cavidad a una placa de fondo redondo de 96 cavidades (Corning Inc., #3799). La placa se centrifugó a 2000 rpm durante 3 minutos, y luego, 50 µL del sobrenadante en cada cavidad se dispensó a cada tubo de 1.5 mL (Sarstedt K.K., #72.690.0013). 200 µL de etanol (Wako Pure
25 Chemical Industries, Ltd., #057-00456) se adicionó a cada tubo,

y el tubo se agitó durante 30 segundos utilizando un mezclador de vórtice (Pasolina, #NS-S) y luego se incubó a -80°C durante 1 hora. Luego, 150 μL de agua ultrapura se adicionó adicionalmente a cada tubo, y el tubo se agitó durante 30 segundos utilizando un mezclador vórtice y se almacenó a -20°C . Las soluciones preservadas se descongelaron a temperatura ambiente, luego se diluyeron con una solución de (3-hidroxiglutarato (3-HG)) estándar interna, y se prepararon en muestras para medición de concentración por extracción de fase sólida (Oasis MAX $\mu\text{Elution}$ (Waters Corp.)). 10 μL cada una de las muestras se inyectó a UPLC (Waters Corp.). 50% de metanol que contiene ácido fórmico al 0.5% se utilizó como una fase móvil (gasto de flujo: 0.6 mL/min), y el analito se separó utilizando una columna analítica (Hypercarb (2.0 x 150 mm, tamaño de partícula: 5 μm , Thermo Fisher Scientific Inc.)) se conservó a 40°C , y luego se introdujo a un aparato de espectrometría de masa (Xevo TQ MS (Waters Corp.)). Se observaron iones de producto con una relación de masa a carga de 129 (tiempo de retención: 1.0 min) generada de aniones (relación de masa a carga: 147) derivada de 2-HG ionizado por el método de ionización de electrorrocío, y concentraciones de 2-HG en las soluciones se calcularon de la curva de calibración preparada de la solución estándar 2-HG. La concentración a la cual cada compuesto inhibió 50% de producción de 2-HG (valor IC50) se calculó por una gráfica logarítmica individual de las

concentraciones del compuesto contra una concentración 2-HG relativa en cada concentración (% con respecto a la concentración 2-HG en células sin la adición del compuesto).

Los resultados se muestran en lo anterior en las
5 Tablas 90 a 93.

[Ejemplo de Prueba 3] Evaluación de la actividad inhibidora de producción 2-HG utilizando células HT1080

Una línea celular de fibrosarcoma humana HT-1080 (American Type Culture Collection), que expresa un mutante
10 IDH1R132C de IDH1 se cultivó en un medio RPMI (Life Technologies Corp., #11875-093) que contiene suero bovino fetal al 10% (concentración final) (Hyclone, #SH30070.03 (después en la presente referido como medio de crecimiento B). 2000 células/100 μ L de células HT-1080 en medio de crecimiento A se
15 inocularon a 100 μ L/cavidad a una placa de 96 cavidades (IWAKI, #3860-096). Después del cultivo durante 1 día, el sobrenadante de cultivo se removió de cada cavidad. 100 μ L de medio de crecimiento B se adicionó a cada cavidad, y el medio de crecimiento adicionado B se removió nuevamente. Luego, 100 μ L
20 de medio de crecimiento B se adicionó a cada cavidad, además 25 μ L de una solución de cada compuesto diluido a una concentración predeterminada con medio de crecimiento B se adicionó a cada cavidad, y las células se incubaron a 37°C durante 2 días bajo 5% de CO₂. Después de la incubación, 90 μ L
25 del sobrenadante de cultivo se transfirió de cada cavidad a una

placa de fondo redondo de 96 cavidades (Corning Inc., #3363). La placa se centrifugó a 2000 rpm a temperatura ambiente durante 3 minutos, y luego, 50 μ L del sobrenadante en cada cavidad se dispensó a cada cavidad de la placa de 96 cavidades profundas (Corvair pie, #219009). La placa se agitó utilizando 200 μ L de metanol (Wako Puro Chemical Industries, Ltd., #131-01826) y se pipeteó y luego se incubó a -80°C durante 20 a 60 minutos. Luego, 150 μ L de agua ultrapura se adicionó adicionalmente a cada cavidad, y la mezcla se agitó al pipetear y almacenar a -20°C .

Las soluciones preservadas se descongelaron a temperatura ambiente. Luego, las concentraciones de 2-HG en las soluciones se calcularon de la misma manera como en el [Ejemplo de Prueba 2]. La concentración a la cual cada compuesto inhibió 50% de producción de 2-HG (valor IC₅₀) se calculó por una gráfica logarítmica individual de las concentraciones del compuesto contra una concentración de 2-HG relativa a cada concentración (% con respecto a la concentración de 2-HG en células sin la adición del compuesto).

Los resultados se muestran en lo anterior en las Tablas 90 a 93.

[Ejemplo de Prueba 4] Evaluación de la actividad inhibidora de crecimiento celular de TF-1/IDH1R132H

30 mL de una suspensión celular de las células TF-1/IDH1R132H cultivadas en medio de crecimiento A se dispensó a

cada tubo de 50-mL (IWAKI, #2345-050). El tubo se centrifugó a 1200 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se removió el sobrenadante. Las células se suspendieron en 30 mL de medio de crecimiento B y se centrifugaron a 1200 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se removió el sobrenadante. Esta operación se repitió dos veces adicionalmente. Las células TF-1/IDH1R132H obtenidas se ajustaron a una densidad celular de 2000 células /100 μ L con medio de crecimiento B.

Un medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10% (concentración final) y 4.44 μ g/mL de GM-CSF recombinante humano (después en la presente referido como medio de crecimiento C) se preparó. 90 μ L de medio de crecimiento C se dispensó a cada cavidad de una placa de 96 cavidades (COSTAR, #3904). Subsecuentemente, 10 μ L de una solución de cada compuesto diluido a una concentración predeterminada con medio de crecimiento B se adicionó a cada cavidad. 100 μ L de la suspensión celular TF-1/IDH1R132H preparada se adicionó adicionalmente a cada cavidad y se incubó a 37°C durante 2 semanas bajo 5% de CO₂. Después de la incubación, las células se hicieron reaccionar utilizando un Sistema de Ensayo de Luminiscencia de etapa 1 ATPlite (PerkinElmer, Inc., #6016739) de acuerdo al manual unido. Luego, la emisión de luz de cada cavidad se midió utilizando un lector de placa (PerkinElmer, Inc., EnVision). A partir de las emisiones de luz de un grupo de adición de compuesto (T), un grupo no de adición de

compuesto (C), y un grupo no de adición celular (B), la viabilidad celular se calculó de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\text{Viabilidad celular \%} = (T-B)/(C-B) \times 100$$

5 Se calculó la concentración en la cual cada compuesto produjo 50% de inhibición de crecimiento de las células TF-1/IDH1R132H (valor GI50) por una gráfica logarítmica individual de la concentración de compuesto con viabilidad celular en cada concentración.

10 Los resultados se muestran en lo anterior en las Tablas 90 a 93.

[Ejemplo de Prueba 5] Evaluación de la actividad inhibidora de producción de 2-HG utilizando ratones xenoinjertados de HT1080

15 Una línea celular de fibrosarcoma humana KT-1080 (American Type Culture Collection) que expresa un mutante IDH1R132C de IDH1 se cultivó en un medio RPMI (Life Technologies Corp. #11875-093) que contiene suero bovino fetal al 10% (concentración final) (Hyclone #SH30070.03) y
20 penicilina-estreptomicina (Life Technologies Corp. #15070-063).

Las células HT1080 se ajustaron a una densidad celular de 4×10^7 células/mL con PBS (Life Technologies Corp., #14190-250) y se trasplantaron subsecuentemente a 100 μ L/ratón a las regiones axilares derechas de ratones desnudos Balb/c
25 (Charles River Laboratories Japón, Inc.). Los ratones

xenoinjertados HT1080 que tienen tumores exitosamente injertados se les dio por sonda oral cada compuesto a 75 mg/kg un total de tres veces dos veces al día. El compuesto se suspendió en una solución de vehículo a 7.5 mg/mL utilizando un
5 homogeneizador. Luego, la suspensión se almacenó a -20°C , se descongeló inmediatamente antes de la administración, y se les dio a los ratones. Un grupo de control negativo para la prueba se dio un vehículo por sonda oral. Los pesos corporales de los ratones se midieron utilizando una balanza automática para
10 animales pequeños. La solución de dosificación se administró a una dosis de 10 mL/kg de peso corporal.

6 horas después de la administración final, cada ratón se sacrificó con dióxido de carbono. Una porción de un tumor se recolectó, y su peso se midió utilizando una balanza
15 electrónica. Luego, el tumor se congeló en hielo seco. Al tumor congelado, se adicionó metanol en una cantidad de 14 veces el peso del tumor. El tumor resultante se homogenizó con Cuentas shocker (Yasui Kikai Corp.) y luego se incubó durante 15 minutos en un congelador a -20°C . Después de la centrifugación
20 a 15000 rpm a 4°C durante 15 minutos utilizando una microcentrífuga refrigerada de alta velocidad, 250 μL de metanol y 400 μL de agua ultrapura se adicionaron a 150 μL del sobrenadante obtenido. Las muestras preparadas se sometieron a medición 2-HG. Las concentraciones de 2-HG en las soluciones se
25 calcularon de la misma manera como en el [Ejemplo de Prueba 2].

Luego, a partir de las concentraciones 2-HG de un grupo de administración de compuesto (T) y un grupo de control negativo (C), la velocidad de inhibición de la producción de 2-HG se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Velocidad de inhibición de la producción de 2-HG \%} = \frac{T}{C} \times 100$$

Los resultados se muestran en lo anterior en las Tablas 90 a 93.

[Ejemplo de Prueba 6] Establecimiento de células AML que portan 4 genes que incluyen IDH1R132H, y medición de 2-HG

Los virus para la transducción génica se prepararon como sigue: primero, los vectores dados enseguida se prepararon para preparación de retrovirus. Todos de los genes utilizados fueron genes mutantes cuya mutación se encuentra a alta frecuencia en leucemia mieloide aguda (AML). Se preparó pMy-NPMc-ires-EGFP al insertar el gen NPM1 mutante (nucleofosmino citoplásmico 1; después en la presente referido como NPMc) al sitio de multiclonación del vector pMy-ires-EGFP (Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, EUA). Se preparó pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR al insertar el gen IDH1/R132H mutado al sitio de multiclonación del vector pGCDN-ires-NGFR (amablemente proporcionado por el profesor Shimon Sakaguchi, Kyoto University). Se preparó pMSCV-DNMT3A (ADN metiltransferasa 3A)/R882H al insertar el gen mutante DNMT3A/R882H al vector pMSCVpuro (Takara Bio Inc.). Se preparó pMSCV-FLT3/ITD al

insertar el gen FLT3/ITD mutado (tirosina quinasa 3 similar a FMS/duplicación en tándem interna) al vector pMSCVneo (Takara Bio Inc.).

Se transfectaron células PLAT-E (amablemente
5 proporcionadas por el profesor Toshio Kitamura, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo) con cada uno de estos 4 tipos de vectores de retrovirus (pMy-NPMc-ires-EGFP, pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR, pMSCV-DNMT3A/R882H, y pMSCV-FLT3/ITD) utilizando GeneJuice (Merck KGaA). 48 horas después,
10 10 ml de cada uno de los sobrenadantes de cultivo que contiene retrovirus se recuperó. 3.3 ml de un concentrado de PEG (30% de PEG-8000, NaCl 0.4 M y HEPES 40 mM [pH 7.4]) se adicionó al mismo, y la mezcla se dejó reposar durante la noche a 4°C. Las muestras se centrifugaron (1500 rpm x 45 minutos, 4°C) para
15 preparar pelletillas. 50 ng/ml de SCF, 10 ng/ml de IL-3, y 10 ng/ml de OSM se adicionaron a la solución Stempro-34 (Invitrogen Corp.) (después en la presente referido como medio Stempro). Las pelletillas de virus se suspendieron en 200 µl de medio Stempro, y 100 µl de cada una de las suspensiones se
20 dispensó, rápidamente se descongeló en nitrógeno líquido y se almacenó en un congelador de -80°C.

Se llevaron a cabo la transducción de gen y trasplante de médula ósea primaria como sigue.

Las células de médula ósea se recuperaron de la
25 extremidad de un ratón NPM+/- de 8 semanas de edad

(TaconicArtemis GmbH). Después del tratamiento de hemólisis, las células c-Kit⁺ se recuperaron utilizando cuentas CD117 MACS (Miltenyi Biotec K.K.). 100 µl de los virus concentrados de pMy-NPMc-ires-EGFP se adicionó a cada cavidad de una placa de 24 cavidades recubierta con RetroNectin (Takara Bio Inc.), y 4 x 10⁵ células de c-Kit⁺ suspendidas en 400 µl de medio Stempro se adicionaron a cada cavidad y se cultivaron en una incubadora. Después de mediodía, las células se recuperaron utilizando PBS y se suspendieron en 400 µl de medio Stempro. 100 µl de los virus concentrados de pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR se adicionó a cada cavidad de una placa de 24 cavidades recubierta con RetroNectin (Takara Bio Inc.), y 400 µl de las células se adicionó a cada cavidad y se cultivó en una incubadora. Después de mediodía, la infección viral de pMSCV-DNMT3A/R882H se llevó a cabo de la misma manera como en lo anterior. Después de mediodía, la infección viral de pMSCV-FLT3/ITD se llevó a cabo de la misma manera como en lo anterior para preparar células transfectadas que portan los cuatro tipos de genes.

Las células infectadas con virus se suspendieron en 600 µl de solución Stempro-34. 300 µl de la suspensión celular se inyectó intravenosamente a la cola de cada uno de dos ratones expuestos a radiación (950 Gy). Se recolectó sangre periférica cada 4 semanas y se analizó mediante FACS para la expresión de EGFP y NGFR. Las células positivas EGFP se

consideran como células AML. Después de la confirmación del injerto de las células AML, las células de médula ósea se recuperaron y se suspendieron a 5×10^6 células/ml en Bambanker (NIPPON Genetics Co., Ltd.) para almacenar las células de los
5 ratones trasplantados primarios.

El trasplante de la médula ósea secundaria y la administración de compuesto se llevaron a cabo como sigue: las células de médula ósea de cada ratón trasplantado primario se inyectaron intravenosamente a 1×10^5 células a la cola de cada
10 ratón expuesto a radiación (600 Gy). Cuando 4 semanas pasaron después del trasplante secundario, se recolectó sangre de todos de los ratones, seguido por análisis FACS de células de sangre periférica. Los ratones se aleatorizaron a fin de no ofrecer una proporción desproporcionada de células AML positivas de
15 EGFP. Cuando 6 semanas pasaron después del trasplante, los compuestos de los Ejemplos 168 y 94 cada uno se suspendieron a 7.5, 15, y 30 mg/mL (basado en la forma libre) en metilcelulosa al 0.5%. Cada suspensión se administró a una dosis de 10 mL/kg a los ratones. El compuesto se administró un
20 total de tres veces en intervalos de dos veces al día. 6, 16, y 24 horas después de la administración final, se recuperaron el plasma y las células de médula ósea. 80 μ L de agua se adicionó a 20 μ L del plasma para preparar 100 μ L de una solución. 1×10^6 células de médula ósea se suspendieron en 100 μ L de PBS.
25 400 μ L de etanol se adicionó a 100 μ L de la solución del plasma

o la médula ósea y se mezcló con el mismo, seguido por incubación a -20°C durante 1 hora. Luego, 300 μL de agua se adicionó al mismo adicionalmente. Después de la centrifugación a 15000 rpm a 4°C durante 20 minutos, los sobrenadantes se
5 recuperaron y se preservaron a -20°C .

Las soluciones preservadas se trataron de la misma manera como en el Ejemplo de Prueba 2, y se midió la 2-HG.

Como se muestra en la Figura 1, la concentración de 2-HG en el plasma y el nivel de 2-HG en las células de médula
10 ósea se disminuyeron remarcablemente como resultado de administrar cada uno de los compuestos de los Ejemplos 168 y 94.

[Ejemplo de Prueba 7] Medición de actividad antitumoral contra modelo de ratón AML que portan 4 genes
15 incluyendo IDH1R132H

La alimentación suplementada con el compuesto del Ejemplo 94 se basó en CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) y se preparó (Oriental Yeast Co., Ltd.) al adicionar el compuesto a una relación de 0.3% (relación en peso de la forma libre).

20 Las células de médula ósea de cada ratón trasplantado primario en el Ejemplo de Prueba 6 se inyectaron intravenosamente a 1×10^5 células a la cola de cada ratón expuesto a radiación (600 Gy). A 6 semanas después del trasplante, las células médula ósea de algunos ratones se
25 recuperaron para confirmar la proporción de células AML

positivas de EGFP. 80% de las células de médula ósea en promedio fueron positivas de EGFP. De esta manera, las células trasplantadas se confirmaron para incrementar suficientemente en la médula ósea.

5 A 8 semanas después del trasplante, la sangre se recolectó de todos de los ratones, seguido por el análisis FACS de células de sangre periférica. Los ratones se aleatorizaron (4 ratones para alimentación de control y 4 ratones para administración de alimentación suplementada con el compuesto
10 del Ejemplo 94) a fin de no ofrecer una proporción desproporcionada de células AML positivas de EGFP. La administración de alimentación mezclas se inició utilizando la alimentación suplementada con el compuesto del Ejemplo 94.

Después de la administración de la alimentación
15 mezclada durante 4 semanas, se recuperaron la sangre periférica y las células de médula ósea de cada ratón y se sometieron a análisis FACS. Se detectó la proporción de células AML de señal positiva de EGFP.

Como se muestra en la Figura 2, se reveló que la
20 proporción de las células AML positivas de EGFP en la médula ósea y en la sangre periférica se disminuyó drásticamente en 3 de los 4 ratones como resultado de administrar la alimentación mezclada suplementada con el compuesto del Ejemplo 94 durante 4 semanas.

25 [Ejemplo de Prueba 8] Medición de la actividad

antitumoral contra modelo de ratón trasplantado de A1074 de glioblastoma mutante IDH1/R132H

Un espécimen subcultivado (A1074) de un injerto subcutáneo de ratón de glioblastoma humano mutante IDH1/R132H
5 amablemente proporcionado por el profesor Peter Collins (Department of Pathology, University of Cambridge) se descongeló rápidamente en un baño de agua de 37°C de acuerdo con el método descrito en la literatura (Goike HM: Cryopreservation of viable human glioblastoma xenografts.
10 Neuropathol. Appl. Neurobiol. 26:172-176, 2000) y cortado en mm piezas que contiene el margen de una masa tumoral y la porción central utilizando un cuchillo quirúrgico. Luego, estas piezas se trasplantaron subcutáneamente al flanco de los ratones NOD/SCID. Cuando el tamaño de la masa tumoral llegó a ser 1 cm,
15 cada ratón se sacrificó por dislocación cervical, y se extirpó el tumor, luego se trasplantó a ratones NOG (Central Institute for Experimental Animals) y se mantuvo para establecer modelos de ratón trasplantados A1074.

Las piezas de 5 mm divididas del tumor A1074 se
20 transplantó subcutáneamente a un flanco de cada uno de los 15 ratones NOG. El tamaño del tumor se midió apropiadamente utilizando calibradores. El volumen del tumor (mm^3) se calculó de acuerdo a la expresión (longitud de tumor) x (ancho de tumor)²/2 y se utilizó para la confirmación del crecimiento y
25 eficacia del fármaco.

Después de un lapso de 4 semanas del trasplante, los ratones se dividieron en 3 grupos cada uno que involucra 5 ratones. Luego, se administró alimentación mezclada a cada grupo durante 4 semanas utilizando alimentación suplementada con el compuesto del Ejemplo 168, alimentación suplementada con el compuesto del Ejemplo 94, y alimentación de control. La alimentación suplementada con cada compuesto se basó en CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) y se preparó (Oriental Yeast Co., Ltd.) al adicionar el compuesto a una relación de 0.3% (relación en peso de la forma libre). Después de la administración de la alimentación mezclada durante 4 semanas, cada ratón se sacrificó mediante dislocación cervical. Se extirpó la masa tumoral y su peso se midió.

La media y desviación estándar de los volúmenes tumorales de cada grupo en esta prueba se muestran en la Figura 3. Los pesos del tumor después de la administración de la alimentación mezclada durante 4 semanas se muestran en la Figura 4. En este experimento, el compuesto del Ejemplo 168 y el compuesto del Ejemplo 94 se encontraron que inhiben el crecimiento tumoral.

Campo de Aplicación Industrial

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede inhibir el crecimiento de un tumor que expresa proteína IDH1 mutante y como tal, se puede utilizar particularmente como un agente

antitumoral en el campo médico. También, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar para el propósito de investigación como un reactivo para inhibir la actividad de la proteína IDH1

5 mutante.