869
866

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00065946 00000001 Folios 775
Fecha (AMD) 2000-11-29 17:35:28
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S D.

Re P1.-**GLAXO GROUP LIMITED.-** Solicitud de patente de invención para **"BENZOFENONAS COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA".**-Clase A61.-Expediente numero **00-065.946.-**

1 Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 1 de Septiembre de 2000

2 Anexos me permito presentar a usted copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud británica numero 9920872 0 de 4 de Septiembre de 1999, junto con su traducción Oficial correspondiente a las legalizaciones y a la totalidad de dicho documento

3 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

Glaxo Group Limited
00055946
867 870

La
Oficina de
Patentes

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía publica limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p l c , plc P L C , o PLC

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales

(SELLO)

Firma
Fecha 17 Agosto 2000

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria


LIC. CARLOS HERMOSILLO Y PEÑA
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



Forma de Patentes 1/77

868
~~874~~

La

Oficina de

Patentes

1/77

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

04 SEP 1999

Solicitud para el Otorgamiento de una Patente

(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

La Oficina de Patentes

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 IRH

1 Su referencia **HKQ/PU 3517**

2 Número de solicitud de patente (*Esta parte la leerá la oficina de patentes*) **9920872 0**

3 Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (*Subraye todos los apellidos*)

GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 ONN, G

Numero de patentes ADP (*en caso que lo conozca*) **473587002**

Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación

4 Título de la invención **BENZOFENONAS COMO INHIBIRDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA**

5 Nombre del Agente (en caso de que exista uno) **HELEN K QUILLIN**
(VER HOJA DE CONTINUACION)

"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal)

GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 ONN, GB

Numero ADP de patentes (*en caso de conocerse*) **6470579001**

6 Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el número de solicitud o de cada uno de los numeros de solicitud.	País de	Numero de Solicitud (si se conoce)	Fecha de Prioridad presentación (día/mes/año)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO MARTINEZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



7	Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud básica anterior, proporcione el numero y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Numero de Solicitud Anterior	Fecha de presentación (dia/mes/año)
8	¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud? *a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o* *b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o* *c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo*	**SI**	

9 Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capitulos siguientes que le presenten con esta forma
No incluya las copias del mismo documento

Hojas que siguen a esta forma	**1**
Descripción	**291**
Reivindicación(es)	**20**
Resumen	**1**
Dibujo(s)	-

10 Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indiquese la cantidad en el lado derecho de cada articulo

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERNANDEZ MIRANDA
NOTARIA 24 MEXICO DISTRITO FEDERAL



870
873

Documento de prioridad	
Traducción de los documentos de prioridad	
Declaración de inventor y derechos de otorgamiento para una patente *(forma de patente 7/77)*	
Solicitud para examen preliminar y búsqueda *(forma de patentes 9/77)*	
Solicitud para examen sustantivo *(forma de patentes 10/77)*	
Cualquier otro documento (por favor especifique)	

11	Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud (Rúbrica) **Firma HEKEN K.QUILLIN Fecha 2 Septiembre 2000** **AGENTE PARA LOS SOLICITANTES**
12 Nombre y numero telefonico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido	**Fiona Longstaff** **081-966 8234**

Advertencia

Despues de que se ha depositado una solicitud para una patente el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 19 77 En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones.

a) Notas
Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de Patentes al 0645 500505.
b) Escriba sus respuestas en letras mayusculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.
c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor decontinuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s)
d) relevante(s) Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma. Si se ha contestado "Si" se necesitara llenar la Forma de Patentes 7/77
d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha.
e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes.

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

5





871
874

Agentes Adicionales
(Ver página 1 No 5)

NOMBRE(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I DOLTOLN
Hugh B DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona McLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M H LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J TEUTEN
Rachel M THOYRNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCION

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO ARIAS
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 151 DEL D.F.



875
872

BENZOFENONAS COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, particularmente de células T $CD4^+$, con susceptibilidad concomitante para infecciones oportunistas, y su complejo relacionado con el SIDA precursor ("por sus siglas en inglés, "ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso El VIH es un retrovirus, la conversión de su ARN a ADN se realiza a través de la acción de la enzima transcriptasa inversa Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa inhiben la replicación del VIH en células infectadas Tales compuestos son útiles en la prevención o tratamiento de infección por VIH en humanos

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



PG
873

Los inhibidores de transcriptasa inversa sin nucleósido (por sus siglas en inglés, NNRTIs) además de los inhibidores de la transcriptasa inversa del nucleósido ganan un lugar definitivo en el tratamiento de infecciones por VIH-1 Los NNRTIs interactúan con un sitio específico de la transcriptasa inversa del VIH-1 que está más estrechamente asociado con, pero distinto de, el sitio de unión del NRTI Sin embargo, los NNRTIs, son notorios para producir rápidamente la resistencia debido a las mutaciones de los aminoácidos que rodean el sitio de enlace o unión de NNRTI (E De Clercq, *II Farmaco* 54, 26-45, 1999) La falla de la eficiencia a largo plazo de NNRTIs frecuentemente se asocia con la emergencia de cepas de virus resistentes al fármaco (J Balzarini, *Biochemical Pharmacology*, Vol 58, 1-27, 1999) Sin embargo, las mutaciones que aparecen en la enzima de transcriptasa inversa frecuentemente resultan en una sensibilidad disminuida a otros inhibidores de la transcriptasa inversa, los cuales resultan en la resistencia cruzada

El documento JP 59181246 describe ciertas benzofenonas utiles como agentes anticáncer

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

874
D77

Ciertos derivados de benzofenona como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 se describen en Wyatt et al (J Med Chem 38 1657-1665, 1995) Sin embargo, estos compuestos fueron fundamentalmente activos contra la transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo natural, rápidamente indujeron la resistencia al virus, y fueron inactivos contra una cepa resistente común

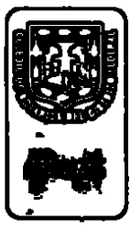
Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de tanto variantes mutantes como de tipo natural de la transcriptasa inversa del VIH

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la invención caracteriza los compuestos de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, II, y III Estos compuestos son útiles en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, particularmente sus variedades resistentes, la prevención de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento del SIDA y/o ARC, ya sea como compuestos, sales farmacéuticamente aceptables o

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



875
878

ingredientes de la composición farmacéutica. Un segundo aspecto de la invención caracteriza métodos de tratamiento del SIDA, métodos que previenen la infección por VIH, y métodos de tratamiento de la infección por VIH como monoterapia o en combinación con otros antivíricos, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas. Un tercer aspecto de la invención caracteriza las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente y los cuales son adecuados para la prevención o tratamiento de la infección por VIH. Un cuarto aspecto de la invención caracteriza procesos para producir los compuestos mencionados anteriormente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, II, y III, combinaciones de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH y sus variedades resistentes, la prevención o tratamiento de la infección por VIH y en el

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

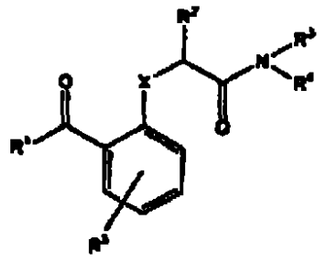

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



876
879

tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante

La presente invención caracteriza los compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono los cuales se pueden substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

21

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
VICTORIA DE MEXICO DISTRITO FEDERAL

871
878

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, hidroxi, heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, -CN, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquiloC_{1-8}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloalqueniloC_{2-6}, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

13


C. LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARIA DE GOBERNACION
MEXICO DISTRITO FEDERAL



882
879

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$, siempre que ambos R^3 y R^4 no puedan ser hidrógeno o hidroxi;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



823
880

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde X es O ,

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde X es O, R^1 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, o heterociclo, substituido opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CN$, y $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$, R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con halógeno, R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-NH_2$, o heterociclo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

884
881

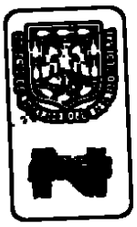
de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con $-SO_2NR^8R^9$, y R^5 es halógeno o $-NO_2$,

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, y $-CN$, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

16

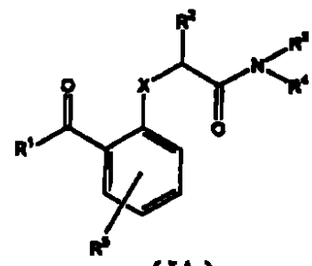

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



885
882

substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, en donde R^7 es $-NH_2$, y R^5 es halógeno

En otro aspecto de la presente invención se describen los compuestos de la fórmula (IA)



(IA)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES_ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



886
893

carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidróxilo, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

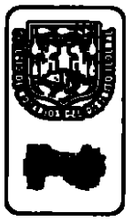
R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



887
884

R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloC_{2-6}alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-CN$ y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$,

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PERAZ
NOTARIO 24 MEXICO (ESTADO LIBRE Y SOBERANO)
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

bT

888
885

1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos preferidos de la fórmula (IA) son compuestos en donde X es O

Los compuestos más preferidos de la fórmula (IA) son compuestos en donde X es O, R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

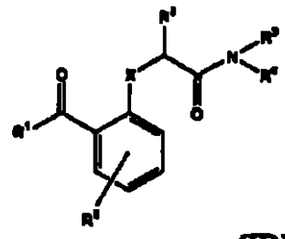

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



889
886

opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, y heterociclo y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, heterocicloC$_2$-$_6$alquenilo, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con oxo, y R^5 es halogeno

En un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula (IB)



(IB)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



870
887

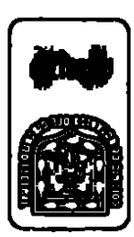
en donde

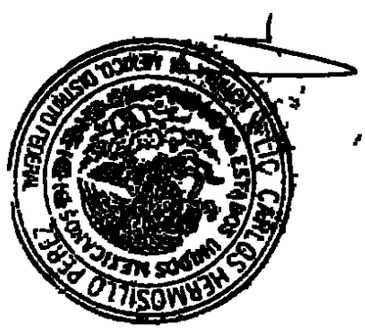
X es C, O, o N,

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidróxilo, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

871
888

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidróxilo, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})_2$,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



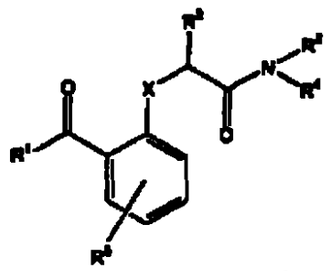
892
889

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, CF_3, o alcoxi, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (IB) son aquellos en donde X es O

Los compuestos más preferidos de la fórmula (IB) son aquellos en donde X es O, R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, y $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^4 es heterociclo, y R^5 es halógeno

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan los compuestos de la fórmula (IC)

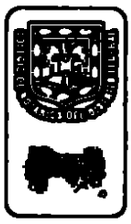


(IC)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

24


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



895
890

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, C_{6-14}arilC$_{1-8}$alquilo y heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC$_{1-8}$alquilo, -CN, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC$_{1-8}$alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloC$_{2-6}$alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



894
891

átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (IC) son aquellos en donde X es O

Los compuestos más preferidos de la fórmula (IC) son aquellos en donde X es O, R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con -CN, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, y R^5 es halógeno

La presente invención también caracteriza los compuestos de la fórmula (ID)

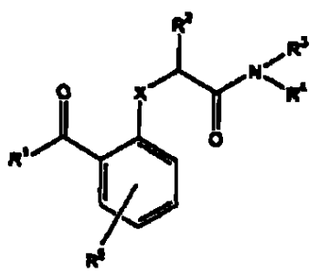
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

21


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



896
893



(ID)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$ y heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, hidroxi, heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, $hidroxiC_{1-8}alquilo$, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o R^3 y R^4 juntos con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos forman un heterociclo el cual se puede

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

28


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL D.F.



substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14 átomos de carbono, los cuales se pueden substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$, siempre que ambos R^3 y R^4 no pueden ser hidrógeno o hidroxi,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (ID) son aquellos en donde X es O

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

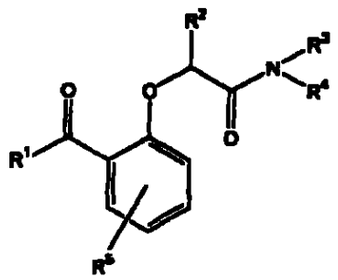

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



898
895

Los compuestos más preferidos de la fórmula (ID) son aquellos en donde X^2 es O, R^1 es heterociclo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es heterociclo, y R^5 es halógeno

En un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II)



(II)

en donde

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede estar opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA Nº 141 DEL DISTRITO FEDERAL



6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



900 897

átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$,

siempre que cuando X es O, y R^1 sea arilo de 6 a 14 átomos de carbono no substituido, entonces R^3R^4 esté substituido

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los compuestos preferidos de la fórmula (II) son aquellos en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual se substituye con halógeno, R^2 es hidrógeno, R^3 y R^4 forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$, y R^5 es halógeno

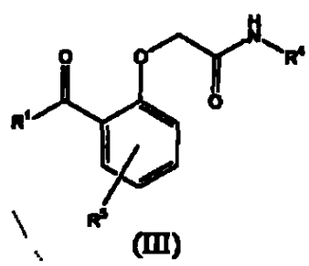
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL



901 898

Un aspecto adicional de la presente invención caracteriza los compuestos de la fórmula (III)



(III)

en donde

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede estar opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de

LIC MANUEL A. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



702
899

carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, C_{6-14}arilC$_{1-8}$alquilo y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, hidroxiC$_{1-8}$alquilo, halógeno, alquilo de 1 a

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



903
900

8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{11}$, $NR^{8}R^{9}$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, -CN, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloC_{2-6}alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$,

R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL DISTRITO FEDERAL



901
904

carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$ y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos,

siempre que

(a) cuando R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con OR^{11} en donde R^{11} es NR^8R^9 en donde R^8 y R^9 son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, entonces R^1 no puede ser substituido en la posicion para, y

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



902
905

(b) cuando R^3 es H y R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono no substituido, entonces R^1 no puede ser 3-piridilo o ciclopentilo, y

(c) R^1 y R^4 ambos no pueden ser no substituidos

Los compuestos preferidos de la fórmula (III) son aquellos en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CN$ y $C_{6-14}arilC_{1-8}arilo$, R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con halógeno, R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-NH_2$, o heterociclo, R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 24 MEXICO DISTRITO FEDERAL



903
906

más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo, R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^{11} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con $-S(O)_2NR^8R^9$, y R^5 es halogeno o $-NO_2$

Los compuestos más preferidos de la fórmula (III) son aquellos en donde R^1 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-CN$, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



carbono, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, en donde R^7 es $-NH_2$, y R^5 es halógeno.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen

2-[2-(1-benzotiofen-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxi]-N-fenilacetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(4-morfolinil)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)fenil]-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonil]fenil}acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



907 905

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxo-lambda~6~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-hidroxietil)fenil]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor,
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



906
909

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-hidroxietil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(4-morfolinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(4-morfolinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)propoxi]fenil}acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 64 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



908
944

2-[2-(1-benzofuran-2-ılcarbonıl)-4-cloro fenoxı]-N-fenılacetamıda,

2-[4-cloro-2-(1,3-tıazol-2-ılcarbonıl)fenoxı]-N-fenılacetamıda,

N-[4-(amınosulfonıl)-2-metılfenil]-2-[4-cloro-2-(2-furoıl)fenoxı]acetamıda,

2-[4-cloro-2-(2-furoıl)fenoxı]-N-(1H-ındazol-6-ıl)acetamıda,

2-[4-cloro-2-(3-furoıl)fenoxı]-N-(2-metıl-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tıazınan-4-ıl)fenıl]acetamıda,

2-[4-cloro-2-(3-tıenılcarbonıl)fenoxi]-N-[4-(1-oxo-lambda~4~,4-tıazınan-4-ıl)fenıl]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-tıenılcarbonıl)fenoxı]-N-[2-metıl-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tıazınan-4-ıl)fenıl]acetamıda,

2-{4-cloro-2-[(1-metıl-1H-pırrol-2-ıl)carbonıl]fenoxı}-N-fenılacetamıda,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



909
912

2-(4-cloro-2-{[5-(2-piridinil)-2-tienil]carbonil}fenoxi)-N-fenilacetamida,

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-piridinilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[2-(2-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[2-(4-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



910

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[2-(2-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]acetamida,

2-{4-cloro-2-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-fluorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-clorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-clorobenzoil)fenoxi]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO DISTRITO FEDERAL



911
914

2-{4-cloro-2-[(4-ciano-2-tienil)carbonil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(4-ciano-2-tienil)carbonil]fenoxi}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[2-(3-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[2-(3-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS FERNANDO PEREZ
NOTARIA 24 MEXICO DISTRITO FEDERAL



912

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-piridinilcarbonil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]fenoxi}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



913

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-[2-metil-4-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}fenoxi)-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



947 914

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida,

N-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}fenoxi)-acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-(2-ciclopentiletinil)benzoil]fenoxi}acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



915

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(5-metil-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-(2-feniletinil)benzoil]fenoxi}acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-(1,2-benzisotiazol-5-il)-2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
EN MEXICO DISTRITO FEDERAL



916

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etanona,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

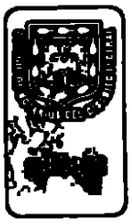
N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-{2-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-4-clorofenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-{2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-clorofenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetamida,

N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfonil]benzoil}fenoxi)-acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-{4-[(3-hidroxipropil)sulfonil]-2-metilfenil}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(2-metil-4-{3-[(metilamino)sulfonil]propoxi}fenil)acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 39 MEXICO DISTRITO FEDERAL



2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(4-{3-[(dimetilamino)sulfonil]propoxi}-2-metilfenil)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-clorofenoxi}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-{2-metil-4-[(E)-4-(1-pirrolidinil)-1-butenil]fenil}acetamida,

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los compuestos de la presente invención que son ventajosos, son aquellos en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido en la posición meta, particularmente con halógeno y en donde R^3 es hidrógeno y R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL



919
922

en particular metilo, además de uno o más substituyentes como se definió anteriormente

El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado de cadena recta o de cadena ramificada, que contiene el numero especificado de atomos de carbono Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y semejantes

El término "alquenilo" solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono Los ejemplos de los radicales alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo y semejantes

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de ya sea una configuración recta o ramificada con uno o más enlaces triples de carbono-carbono los cuales pueden ocurrir en

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



920
923

cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y semejantes

El término "alcoxi" se refiere a un radical alquil éter, en donde el término "alquilo" se define anteriormente Los ejemplos de los radicales de alquil éter adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y semejantes

El término "arilo" solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el numero específico de átomos de carbono, preferiblemente desde 6-14 átomos de carbono, y en forma más preferida de 6-10 átomos de carbono Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no están limitados a fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo y semejantes

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa aquí, se refiere a un anillo heterocíclico, monocíclico, de 3- a 7-elementos o un anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 elementos el cual está ya sea saturado,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



parcialmente saturado o insaturado, y el cual puede estar opcionalmente benzofusionado si es monocíclico Cada heterociclo consiste de uno o más átomos de carbono y desde uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo de benceno El anillo heterocíclico se puede unir a cualquier carbono o heteroátomo el cual resulta en la creación de una estructura estable Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 elementos y heterociclos bicíclicos de 8-10 elementos Los ejemplos de tales grupos incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



922

triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinilo, sulfona, oxazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazoilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetradirofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

Los heterociclos preferidos incluyen imidazolidinilo, indazolilo, pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiofenilo, furilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolinolilo, benztiazolilo, piridinolilo, quinolinoilo, y benzotiofenilo.

El término "halógeno" se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en el tratamiento de una infección por virus, por ejemplo, una infección por VIH, en un paciente ya sea como monoterapia o en combinación con otros

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



agentes El término "tratamiento" como se utiliza aquí se refiere al alivio de síntomas de un desorden particular en un paciente, o la mejora de una medida averiguable asociada con un desorden particular, y puede incluir la supresión del síntoma recurrente en un paciente asintomático tal como un paciente en el cual ha llegado a estar latente una infección vírica El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en la prevención de una infección por virus, por ejemplo, una infección por VIH, o prevenir la ocurrencia de síntomas de tal infección, en un paciente Como se usa aquí, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un humano

El término "adyuvante o portador farmaceuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar a un paciente, conjuntamente con un compuesto de esta invención, y el cual no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del agente antivírico

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



924

Como se utilizó aquí, los compuestos de acuerdo con la invencion están definidos para incluir derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención el cual, hasta la administración a un paciente es capaz de proporcionar (directamente o en forma indirecta) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibitoriamente activo del mismo Particularmente los profármacos y derivados favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención, cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más fácilmente en la sangre) o el cual mejora la administración del compuesto principal a un compartimiento o sección biológica (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) relativo a las especies primarias

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

59


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



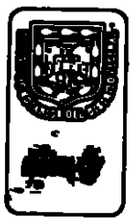
925

incluyen aquellos derivados de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables Tales ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfurico, nítrico, perclorico, fumárico, maleico, fosforico, glicolico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfonico, etansulfónico, fórmico, benzoico, maloico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico Otros acidos, tal como oxálico, mientras ellos mismos no sean farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables

Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen metal álcali (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y N-W+4 (en donde W es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales o ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


SSTIC CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SOMOS MEXICO DISTRITO FEDERAL



lactobiónico, y succínico, los ácidos sulfónicos orgánicos tales como acidos metansulfónico, etansulfonico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+, NH_4^+, y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)

Los ésteres de los compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan de manera independiente a partir de los siguientes grupos (1) ésteres del ácido carboxílico obtenidos por la esterificación de los grupos hidroxi, en los cuales la porcion sin carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona a partir de un alquilo de cadena ramificada o recta (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente substituido por, por ejemplo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



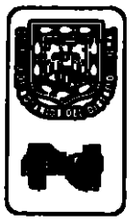
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o amino), (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo), (4) ésteres de fosfonato, y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato Los ésteres de fosfato pueden ser esterificados adicionalmente por, por ejemplo, un alcohol de 1 a 20 átomos de carbono o derivado reactivo del mismo, o por un glicerol de 2,3-di(C_{6-24})acilo

En tales ésteres, a menos que se especifique de otra manera, cualquier porción de alquilo presente contiene ventajosamente de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, cualquier porción de cicloalquilo presente en tales ésteres ventajosamente contiene de 3 a 6 átomos de carbono Cualquier porción de arilo presente en tales ésteres ventajosamente comprende un grupo fenilo

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores también incluye una referencia a unas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIO No. 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



928
934

En un aspecto adicional de la invención se proporcionan los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en terapia médica particularmente para el tratamiento o profilaxis de infecciones por virus tal como una infección por VIH Los compuestos de acuerdo con la invención se han mostrado por ser activos contra las infecciones por VIH, aunque estos compuestos pueden estar activos contra las infecciones por VBH también

Los compuestos de acuerdo con la invencion son particularmente adecuados para el tratamiento o profilaxis de las infecciones por VIH y condiciones asociadas La referencia aquí para el tratamiento se extiende a profilaxis así como también al tratamiento de las infecciones, síntomas, y condiciones clínicas asociadas, establecidas, tal como el complejo relacionado con el SIDA (ARC), sarcoma de Kaposi, y demencia por SIDA

De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de los virus mutantes del VIH que exhiben resistencia al fármaco NNRTI, administrando una cantidad terapéuticamente

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



efectiva de un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero, en particular un humano. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar el VIH-1 tipo natural, así como también varias mutaciones de resistencia, por ejemplo, K103N, L1001, o Y181C

De acuerdo con otro aspecto la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección vírica en un animal infectado, por ejemplo, un mamífero incluyendo un humano, el cual comprende el tratamiento de dicho animal con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención De acuerdo con una modalidad particular de este aspecto de la invención, la infeccion vírica es una infección retrovírica, en particular una infección por VIH Un aspecto adicional de la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VBH

Los compuestos de acuerdo con la invención, también se pueden utilizar en la

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. C.P. JOSE HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



933
930

terapia adyuvante en el tratamiento de las infecciones por VIH o síntomas o efectos asociados con el VIH, por ejemplo, el Sarcoma Kaposi

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una condición clínica en un animal, por ejemplo, un mamífero incluyendo un humano en el cual la condición clínica incluye aquello que se ha descrito en la introducción mencionada anteriormente, el cual comprende el tratamiento del animal con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la invención La presente invención también incluye un método para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las infecciones o condiciones mencionadas anteriormente

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las infecciones o condiciones víricas mencionadas anteriormente

Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus derivados farmacéuticamente

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

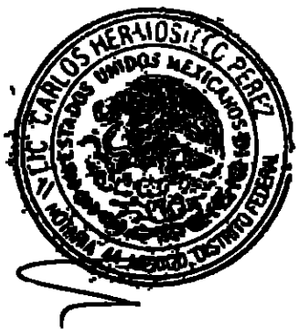

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



aceptables se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o condiciones antes mencionadas Las terapias de combinacion de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo El(los) ingrediente(s) activo(s) y agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar en forma simultánea en ya sea las mismas o diferentes formulaciones farmacéuticas o consecutivamente en cualquier orden Las cantidades del(de los) ingrediente(s) activo(s) y el(los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los periodos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado, deseado Preferiblemente, la terapia de combinación involucra la administración de un compuesto de conformidad con la invencion y uno de los agentes mencionados aquí posteriormente

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son efectivos para el tratamiento de infecciones

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERRIOS GARCIA PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



víricas o condiciones asociadas tales como (2 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocín-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acíclicos (por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir), fosfonatos de nucleósido acíclico (por ejemplo, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC), PMEA, inhibidores de reductasa del ribonucleotido tales como 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil)tiocarbonohidrazona, 3'azido-3'desoxitimidina, otros 2',3'-didesoxinucleosidos tales como 2',3'-didesoxicitidina, 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxiinosina, 2',3'-dideshidrotimidina, inhibidores de proteasa tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, análogos de nucleosido de oxatiolano tales como (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolan 5-il)-citosina (lamivudina) o cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2'-3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenten-

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES _ ESPAÑOL


LIC. CARLOS REMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIO DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL



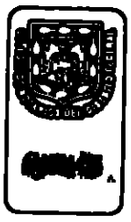
936 933

1-metanol (abacavir), ribavirin, 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G), inhibidores tat tales como 7-cloro-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)ona (Ro5-3335), 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro24-7429), interferonas tales como α-interferona, inhibidores de excreción renal tales como probenecid, inhibidores de transporte de nucleósido tales como dipiridamol, pentoxifilina, N-acetilcisteína (NAC), Procisteína, α-tricosantin, ácido fosfonofórmico, así como también inmunomoduladores tales como interleucina II o timosina, los factores de estimulación de las colonias de macrófagos de granulocitos, eritropoetin, CD_4 soluble y derivados genéticamente manejados de los mismos, u otros inhibidores de transcriptasa inversa sin nucleósido (por sus siglas en inglés, NNRTIs) tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) y delavuridina (BHAP), y ácido fosfonofórmico, y 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs tales como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743, 726 o DMP-266), y

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

68


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL



quinoxalina NNRTIs tales como (2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-quinoxalincarboxilato de isopropilo(HBY1293)

El(los) portador(es) puede(n) ser farmacéuticamente aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con otros ingredientes de la formulación y no perjudican al receptor del mismo

De manera más preferible la terapia de combinación involucra la administración de uno de los agentes mencionados anteriormente y un compuesto dentro de uno de los subgrupos preferidos o particularmente preferidos dentro de las fórmulas (I)-(III) (incluyendo IA, IB, IC y ID) como se describió anteriormente De manera más preferida, la terapia de combinación involucra la unión utilizada de uno de los agentes nombrados anteriormente conjuntamente con uno de los compuestos de la presente invención nombrada especificamente aqui

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de conformidad con la invencion, en la producción de un medicamento para la administración simultánea o secuencial

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MANUEL 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



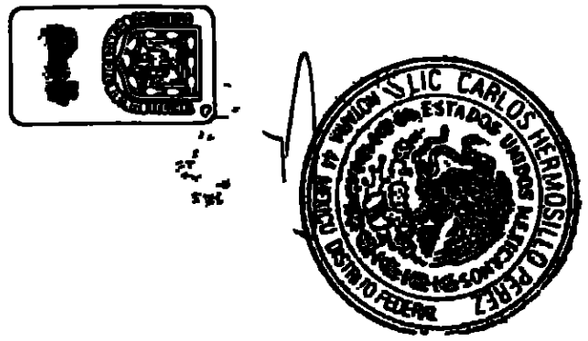
con al menos otro agente terapéutico, tales como aquellos definidos anteriormente

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por los métodos siguientes o por cualquier método conocido en la técnica

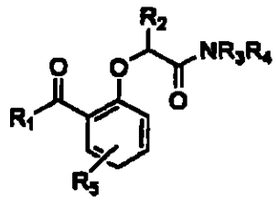
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas I-XXV representativos, los cuales se presentan posteriormente Los compuestos, los cuales se pueden preparar de acuerdo con estos esquemas, no se limitan por los compuestos contenidos en los esquemas o por cualesquiera substituyentes particulares usados en los esquemas para propósitos de ilustración

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R_1 está definido como anteriormente, se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos de la fórmula IV y V en donde R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 son como se definen aquí anteriormente y R_6 es hidrógeno, usando las condiciones de acoplamiento adecuadas conocidas en la técnica

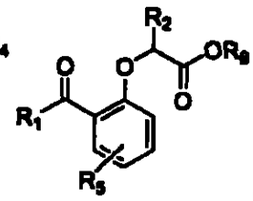
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL



939 93



I



IV



V

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IV se pueden hacer reaccionar con compuestos de la fórmula V en la presencia de un agente de deshidratación adecuado, tal como una carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida (DCC) por ejemplo, o en forma más preferible clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropoxil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) Además, la presencia de un agente de activación adecuado, tal como 1-hidroxibenztriazol (HOBt), es requerido usualmente para promover el acoplamiento eficiente del ácido carboxílico a la amina apropiada Estas reacciones se realizan tipicamente en un solvente aprotico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o en forma más preferida N,N-dimetilformamida (DMF), a temperaturas desde 0°C a 150°C, en forma más preferida a temperaturas ambiente Por ejemplo, al ácido carboxílico **49** (esquema I) se le permite

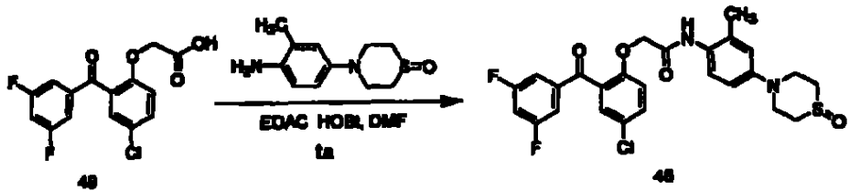
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

940 937

reaccionar con amina **399** en DMF y en la presencia de EDAC y HOBt a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **46**

Esquema I



Alternativamente, los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2, y R_5 son como se definieron anteriormente, primero se pueden convertir al cloruro ácido correspondiente al cual se le permite entonces reaccionar con los compuestos de la fórmula V, en donde R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente, para producir los compuestos de (I) La preparación del cloruro ácido deseado se puede realizar por métodos bien conocidos en la técnica A los ácidos carboxílicos se les permite reaccionar con un agente de deshidratación adecuado tal como cloruro de tionilo o en forma más preferida cloruro de oxalilo Estas reacciones típicamente

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

72

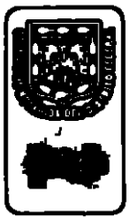
944
938

se realizan en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o piridina o un solvente clorado tal como cloroformo o en forma mas preferida diclorometano Los cloruros ácidos correspondientes típicamente no se aíslan en la forma pura, pero por ejemplo, se les permite reaccionar directamente con compuestos de la fórmula V Las reacciones de los cloruros ácidos se realizan en forma más frecuente en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o cloroformo, o en forma más preferida en acetona Además, la presencia de un compuesto capaz de actuar como una base tal como trietilamina o piridina, o en forma más preferida bicarbonato de sodio, se requiere para obtener rendimientos suficientes de los productos de acoplamiento Cuando las bases inorgánicas tales como bicarbonato de sodio se usan, la adición de una cantidad menor de agua a la mezcla de reacción promueve una reacción de acoplamiento eficiente Por ejemplo, al ácido carboxílico **71** (Esquema II) se le permite reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano y en la presencia de una cantidad catalítica de DMF para producir el cloruro ácido correspondiente Al cloruro ácido se le permite

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

78

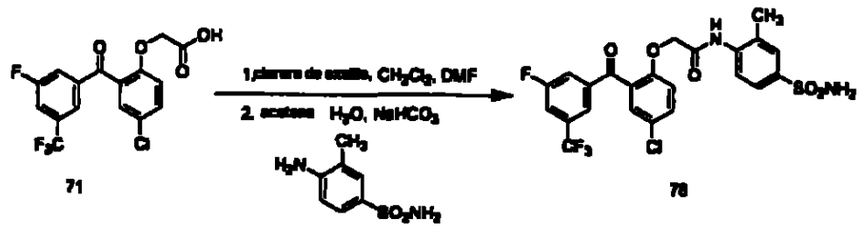

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



942
939

entonces reaccionar con amina **466** en una mezcla de acetona y agua y en la presencia de un exceso de bicarbonato de sodio para proporcionar el compuesto **78**

Esquema II



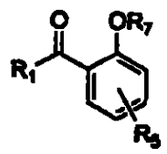
Finalmente, los compuestos de la fórmula I en la cual R_1 - R_5 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar fácilmente por la reacción de los compuestos de la fórmula VI, en donde R_7 es hidrogeno con los compuestos de la fórmula VII en donde R_2, R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente, y R_8 es un grupo de separación adecuado tal como un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un éster de para-toluensulfonato o metansulfonato

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor

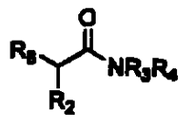

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



973 940



VI



VII

La alquilación de los compuestos de la fórmula VI por los compuestos de la fórmula VII típicamente se realizan en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, DMF o en forma más preferible en acetona Además, la presencia de un compuesto capaz de actuar como una base tal como trietilamina, piridina, o en forma más preferible carbonato de sodio, es usualmente requerida para promover la reacción eficiente Además, las reacciones típicamente se realizan a temperaturas elevadas en el rango de 40-100°C Por ejemplo, al fenol **4** (Esquema III) se le permite reaccionar con 2'-cloroacetanilida en la presencia de carbonato de sodio en el reflujo de acetona para proporcionar el compuesto **1**

Esquema III

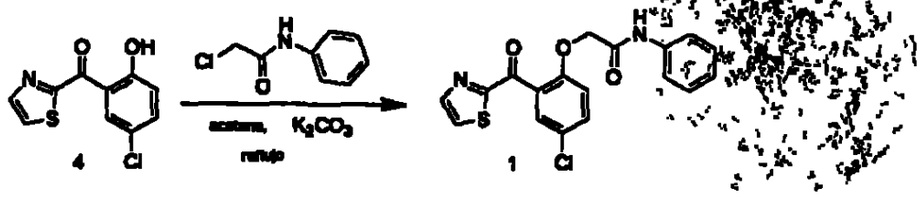
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

15

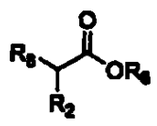

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



941
949



Los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, se pueden preparar por la reaccion de los compuestos de la fórmula VI, en donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, y R_7 es hidrógeno, con aquellos de la fórmula VIII, en donde R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_2 es como se definió anteriormente, y R_8 es un grupo de escisión adecuado tal como un



VIII

halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un éster de para-toluensulfonato o metansulfonato Típicamente, las reacciones se realizan en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, DMF, o en forma más preferible acetona, y las temperaturas varían desde 40°C a 100°C Además,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 DE MEXICO DISTRITO FEDERAL

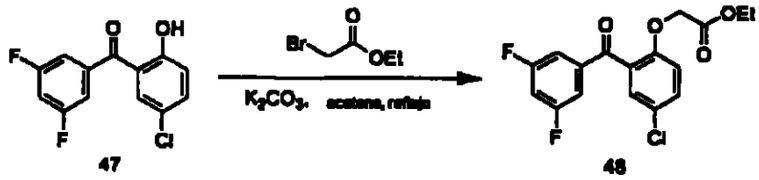


942
945

la presencia de un exceso de una base, tal como trietilamina, piridina, o en forma más preferible carbonato de potasio, es requerida usualmente para la reacción eficiente Por ejemplo, al fenol **47** (Esquema IV) se le permite reaccionar con bromoacetato de etilo en acetona de reflujo y en la presencia de carbonato de potasio para dar éster **48**

Los compuestos de la fórmula VIII están ya sea disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos de la literatura que son conocidos en la técnica

Esquema IV



Los compuestos de la fórmula IV, en los cuales R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV en los cuales R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es alquilo de 1 a 6

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

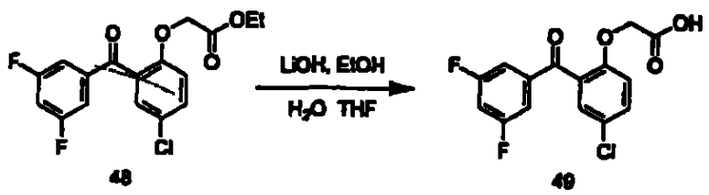


943 946

átomos de carbono, por la reacción con base acuosa u otros métodos adecuados conocidos en la técnica Una variedad de bases inorgánicas se puede usar para afectar la saponificación de los ésteres de la fórmula IV, tales como carbonato de sodio, hidróxido de sodio o en forma mas preferida hidróxido de litio Típicamente, estas reacciones se realizan en agua además de un solvente que es miscible con agua y es capaz de disolver los compuestos de la fórmula IV tal como tetrahidrofurano, alcohol metílico o alcohol etílico

Por ejemplo, al éster **48** (Esquema V) se le permite reaccionar con hidróxido de litio en una mezcla de THF, agua, y etanol para producir ácido carboxílico **49**

Esquema V



48 49

Abajo están los esquemas que muestran la preparación de los compuestos de la fórmula VI,

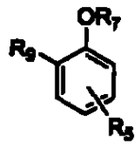
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA MEXICO DISTRITO FEDERAL

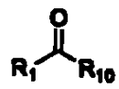


947 944

en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, y R_7 es ya sea hidrógeno o metilo. Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula IX, en donde R_5 es como se definió anteriormente, y R_7 es metilo con aquellos de la fórmula X, en donde R_1 y R_{10} son como se definieron anteriormente, con la estipulación adicional de que estos grupos son químicamente compatibles con las condiciones de reacción, R_7 es metilo, R_9 es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, y R_{10} es N,O-dimetilhidroxilamino



IX

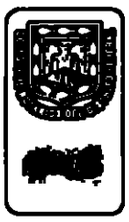


X

Tipicamente, los compuestos de la fórmula IX se tratan con un agente capaz de efectuar una reacción de intercambio halógeno-metal, tal como sec-butil litio, metil litio, terc-butil litio, o en forma más preferida n-butil litio El

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

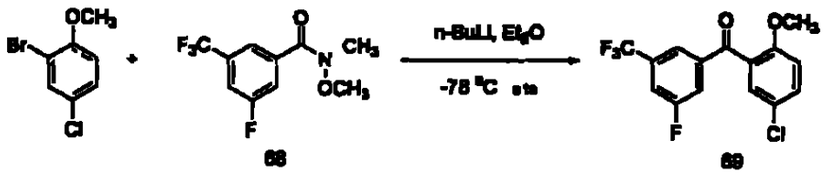

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34
MEXICO DISTRITO FEDERAL



948 945

intercambio de halógeno-metal se puede realizar en un solvente etéreo tal como THF, dioxano o en forma más preferida éter dietílico y a temperaturas inferiores que varían desde -100°C a 0°C, en forma más preferible -78°C Cuando se completa la reacción de intercambio halógeno-metal, a los compuestos resultantes de la fórmula IX, en la cual R_9 es litio, se les permite reaccionar con compuestos de la fórmula X, de nuevo en un solvente etéreo y a temperaturas inferiores Por ejemplo, el 2-bromo-4-cloroanisol (Esquema VI) en éter dietílico es tratado con n-butil litio a -78°C Después de 15 minutos a -78°C, a las especies de litio resultantes se les permite reaccionar con amida **68** para producir la cetona **69** deseada

Esquema VI



68 69

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO D.F.



Los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, R_8 es metilo y R_9 es ya sea bromo o yodo, están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos de la literatura conocidos en la técnica

Los compuestos de la fórmula X, en la cual R_1 es como se definió anteriormente y R_{10} es N,O-dimetilhidroxilamino, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula X en la cual R_{10} es un grupo de escisión adecuado, preferiblemente cloro, por la reacción con N,O-dimetilhidroxilamina en un solvente aprótico, preferiblemente acetonitrilo, cloroformo o diclorometano, y en la presencia de una base, preferiblemente trietilamina Los compuestos de la fórmula X en la cual R_{10} es cloro se puede preparar de los compuestos de la fórmula X, en la cual R_{10} es hidroxi, usando métodos de la literatura conocidos en la técnica, tal como la reacción con cloruro de oxalilo en un solvente aprótico, preferiblemente diclorometano o cloroformo y en la presencia de una cantidad catalítica de DMF Por ejemplo, al ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (Esquema VII) en

LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

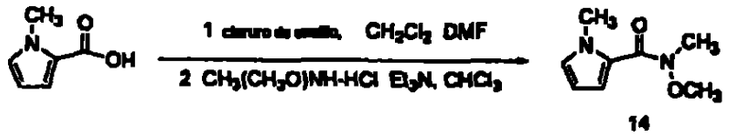
LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

947

950

diclorometano se le permite reaccionar con cloruro de oxalilo en exceso en la presencia de una cantidad catalítica de DMF El cloruro ácido resultante no se aisla en la forma pura, sino que se le permite reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina en cloroformo y en la presencia de trietilamina, para producir la amida **14**

Esquema VII



14

Alternativamente, los compuestos de la formula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula IX con aquellos de la fórmula X, en donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente con la estipulación adicional que aquellos grupos son compatibles químicamente con las condiciones de reacción, R_7 es metilo, R_9 es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, y R_{10} es N,O-

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL





dimetilhidroxilamino Los compuestos de la fórmula IX se pueden convertir a una especie en la cual R_9 es un haluro de magnesio, tal como bromuro de magnesio o yoduro de magnesio, reactivos de Grignard así llamados A las especies que contienen el haluro de magnesio luego se les permite reaccionar con los compuestos de la fórmula X, en la cual R_{10} es N,O-dimetilhidroxilamino Estas reacciones típicamente se realizan en solventes etéreos tales como THF, dioxano o éter dietílico y a temperaturas desde 0°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente La preparación de los compuestos de la fórmula IX en la cual R_9 es un haluro de magnesio, se puede realizar por los métodos de la literatura conocidos en la técnica Típicamente, a un compuesto de la fórmula IX, en la cual R_9 es ya sea bromo o yodo, se le permite reaccionar con magnesio elemental en un solvente etéreo, aprótico

Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO DISTRITO FEDERAL



anteriormente, R_7 es metilo y R_9 es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, por la reacción con compuestos de la fórmula X, en la cual R_1 es como se definió anteriormente y R_{10} es hidrógeno, con la estipulación adicional que R_1 es compatible químicamente con las condiciones de reacción subsecuentes Los compuestos de la formula X, en la cual R_1 es como se definió anteriormente y R_{10} es hidrógeno, están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando métodos de la literatura conocidos en la técnica Los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_9 es bromo o yodo, se tratan primero con un agente capaz de efectuar una reacción de intercambio halógeno-metal, preferiblemente n-butil litio, en un solvente etéreo, preferiblemente éter dietílico, y a temperaturas bajas, preferiblemente -78°C Después de que se ha formado el compuesto de la fórmula IX, en la cual R_9 es litio, se le permite reaccionar con compuestos de la fórmula X, en la cual R_{10} es hidrógeno, para producir una especie de alcohol intermediario Consecutivamente, el alcohol intermediario se puede tratar con un agente capaz de oxidar el alcohol a un compuesto de la fórmula

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

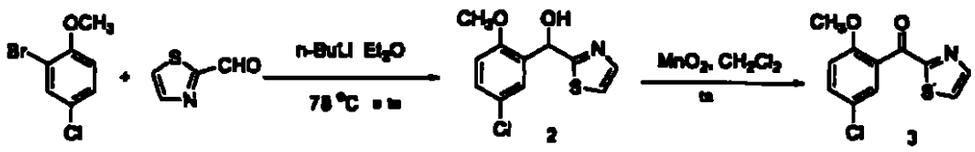

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



953
950

VI, el agente de oxidación preferido es el óxido de manganeso (IV) Típicamente, las reacciones de oxidación se realizan en un solvente aprótico, preferiblemente cloroformo o diclorometano, y a temperatura ambiente Por ejemplo, el 2-bromo-4-cloroanisol se trata con n-butil litio en éter y a -78°C A las especies de litio resultantes se les permite entonces reaccionar con 2-tiazolcarboxaldehido para producir el alcohol **2** intermediario Al alcohol **2** se le permite reaccionar con un exceso de dióxido de manganeso en diclorometano a temperatura ambiente para producir cetona **3**

Esquema VIII



Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula IX con aquellos de la fórmula X, en

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

85


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



954
951

donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, con la estipulación adicional que estos grupos son químicamente compatibles con las condiciones de reacción, R_7 es metilo, R_9 es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, y R_{10} es hidrogeno Los compuestos de la fórmula IX se pueden convertir a una especie en la cual R_9 es un haluro de magnesio, tal como bromuro de magnesio o yoduro de magnesio, reactivos Grignard así llamados A las especies que contienen el haluro de magnesio se les permite reaccionar con los compuestos de la fórmula X, en la cual R_{10} es hidrógeno, para producir un alcohol intermediario Estas reacciones típicamente se realizan en solventes etéreos tales como THF, dioxano o éter dietílico y a temperaturas desde 0°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente La preparación de los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_9 es un haluro de magnesio, se puede realizar por métodos de la literatura conocidos en la técnica Típicamente, a un compuesto de la fórmula IX, en la cual R_9 es ya sea bromo o yodo, se le permite reaccionar con magnesio elemental, en un solvente etéreo, aprótico Al alcohol intermediario se le permite

LIC. MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

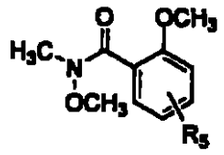

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



955
952

reaccionar con un agente capaz de oxidarlo para la cetona deseada, preferiblemente óxido de manganeso (IV), en un solvente aprótico, preferiblemente diclorometano o cloroformo, y a temperatura ambiente

Finalmente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula XII, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, con los compuestos de la fórmula XIII, en la cual R_1 es como se definió anteriormente, y R_{11} es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, con la estipulación adicional de que R_1 y R_5 son químicamente compatibles con los pasos químicos subsecuentes



XII

R_1–R_{11}

XIII

Típicamente, los compuestos de la fórmula XIII, en el cual R_{11} es un halógeno, preferiblemente

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

87


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, D.F.



956 953

yodo o bromo, son tratados con un agente capaz de efectuar una reacción de intercambio de halógeno-metal, preferiblemente n-butil litio, en un solvente etéreo, preferiblemente éter dietílico, y a baja temperatura, preferiblemente -78°C

Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula XII con aquellos de la fórmula XIII, en donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, con la estipulación adicional que estos grupos son químicamente compatibles con las condiciones de reacción, y R_{11} es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo Los compuestos de la fórmula XIII se pueden convertir a una especie en la cual R_{11} es un haluro de magnesio, tal como bromuro de magnesio o yoduro de magnesio, reactivos así llamados Grignard A las especies que contienen el haluro de magnesio luego se les permite reaccionar con los compuestos de la fórmula XII para producir la cetona deseada Estas reacciones típicamente se realizan en solventes etéreos tales como THF, dioxano o éter dietílico y a temperaturas desde 0°C a 100°C,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



957 954

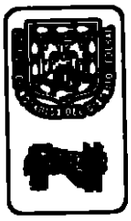
preferiblemente a temperatura ambiente La preparacion de los compuestos de la fórmula XIII en la cual R_{11} es un haluro de magnesio, se puede realizar por los métodos de la literatura conocidos en la técnica Tipicamente, a un compuesto de la fórmula XIII en la cual R_{11} es ya sea bromo o yodo, se le permite reaccionar con magnesio elemental, en un solvente etéreo aprotico

Los compuestos de la fórmula XIII, en la cual R_{11} es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos de la literatura

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se describieron anteriormente y R_7 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_7 es metilo, por la reacción con agentes capaces de la desmetilación de éteres de aril metilo, con la estipulación que R_1 y R_5 son químicamente estables bajo estas condiciones de reacción Entre los agentes los cuales se pueden usar para la desmetilación de éteres de aril metilo están yoduro de trimetilsililo, ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, o en forma

LIC. MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES — ESPAÑOL

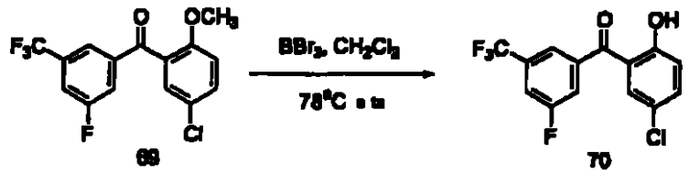

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA
MEXICO DISTRITO FEDERAL



958
955

más preferida tribromuro de boro. Estas reacciones típicamente se conducen en solventes apróticos tales como cloroformo o diclorometano, y a temperaturas desde -78° a 100°C, preferiblemente desde -78°C a temperatura ambiente. Por ejemplo, a la cetona **69** (Esquema IX) se le permite reaccionar con un exceso de tribromuro de boro en diclorometano a -78°C para producir el fenol **70**

Esquema IX

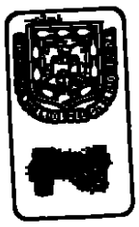


69 70

Alternativamente, los compuestos de la formula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, y R_7 es hidrógeno, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, R_9 es hidrógeno y R_7 es metilo, con compuestos de la fórmula X, en la cual R_1 es como se definió anteriormente, y R_{10}

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

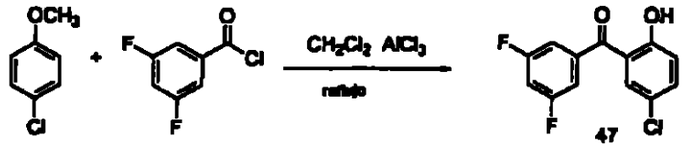

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



959
956

es un halógeno, preferiblemente cloro. Con la estipulación adicional de que R_4 y R_5 son químicamente compatibles con las condiciones de reacción Estas reacciones, típicamente llamadas acilaciones de Friedel-Craft, se realizan en un solvente aprótico tal como nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, sulfolano, o en forma más preferida diclorometano, a temperaturas que varían desde 0°C a 150°C, preferiblemente 35-60°C Además, se requiere el uso de un compuesto el cual sea capaz de actuar como un ácido de Lewis, tal como cloruro de titanio (IV), cloruro de estaño (IV), o en forma mas preferida el cloruro de aluminio Por ejemplo, al 4-cloroanisol (Esquema X) se le permite reaccionar con cloruro de 3,5-difluorobenzoil en diclorometano de reflujo en la presencia de cloruro de aluminio para dar cetona **47**

Esquema X



Los compuestos de la fórmula X, en la cual

LIC MANUEL M SOTO
Perito T aductor
INGLES – ESPAÑOL

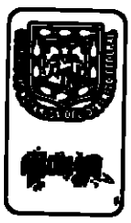



LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

R_1 es como se definió anteriormente, y R_{10} es un halógeno, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos de la literatura Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se describieron anteriormente y R_7 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de la reacción de los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, y R_7 y R_9 son hidrógeno, con compuestos de la fórmula X, en la cual R_1 es como se definió anteriormente y R_{10} es un halógeno, preferiblemente cloro Estas reacciones, típicamente llamadas rearreglos de Fries, se realizan en un solvente aprótico, tal como nitrobenceno, sulfolano o cloroformo y a temperaturas que varían desde 0°C a 150°C Además, la reacción típicamente requiere la presencia de un compuesto capaz de actuar como un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio Los compuestos de la formula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, y R_9 y R_7 son hidrógeno, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura los cuales son familiares para aquellos expertos en la técnica

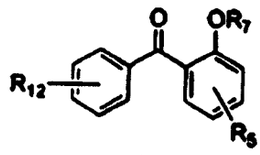
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 DEL DISTRITO FEDERAL



958
964

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heterociclo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIV, en donde R_5 es como se definió anteriormente, R_7 es hidrógeno, éster metilen carboxílico o metílico y R_{12} es un grupo capaz de sufrir una reacción catalizada con paladio, tal como bromo, yodo, o éster trifluorometansulfonato, por la reacción con alquenos de 2 a 8 átomos de carbono.



XIV

Estas reacciones se conducen típicamente en la presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(acetonitrilo) de dicloruro de paladio, o en forma más preferible acetato de paladio. Los solventes para estas reacciones son típicamente solventes apróticos tales como acetonitrilo, o en forma más preferida DMF. Las reacciones usualmente se efectúan a temperaturas que varían

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO BENITEZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 24 AMPRICU, DISTRITO FEDERAL

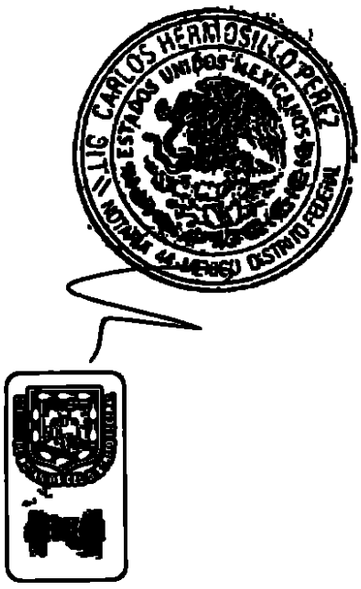
959
962

desde la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente 50-90°C Además, usualmente se requiere la presencia de una base tal como potasio o carbonato de sodio, o trietilamina Finalmente, las reacciones de algunos substratos pueden requerir la adición de un compuesto el cual es capaz de estabilizar cualquier especie de paladio intermedia Estos compuestos son de manera más frecuente triaril arsina o derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina, o tri-orto-tolilfosfina

Los alquenos de 2 a 8 átomos de carbono usados en estas reacciones están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura los cuales son familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula XIV en la cual R_7, y R_5 son como se definieron anteriormente y R_{12} es un grupo capaz de someterse a una reaccion catalizada con paladio, tal como bromo, yodo, o éster de trifluorometansulfonato, están ya sea disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de la literatura

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO D.F.

960
963

Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heterociclo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, por la reacción con agentes capaces de reducir selectivamente el enlace de alqueno Entre los agentes que se pueden usar para efectuar la reduccion deseada están paladio sobre carbón y níquel de Raney Además, se requiere la presencia de un agente de reducción tal como formato de amonio o gas hidrógeno presurizado Estas reacciones típicamente se realizan en un solvente capaz de disolver el substrato olefínico tal como acetato de etilo, acetona, alcohol metílico o alcohol etílico

Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heterociclo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con grupos alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIV, en la cual R_5 es

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL D.F.



961
964

como se describió anteriormente, R_7 es hidrógeno, éster metilen carboxílico o metílico y R_{11} es un grupo capaz de someterse a una reacción catalizada con paladio, preferiblemente yodo o bromo, por la reacción con alquinos de 2 a 8 átomos de carbono Estas reacciones se realizan típicamente en la presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(acetonitrilo) de dicloruro de paladio, o acetato de paladio Los solventes para estas reacciones son solventes típicamente apróticos tales como acetonitrilo, o en forma más preferida DMF Las reacciones usualmente se realizan a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a 130°C, preferiblemente 50-90°C Además, usualmente se requiere la presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio, o trietilamina Además, las reacciones de algunos substratos pueden requerir la adición de un compuesto el cual sea capaz de estabilizar cualquier especie de paladio intermediario Estos compuestos son más frecuentemente arsina de triarilo o derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina, o tri-orto-tolilfosfina

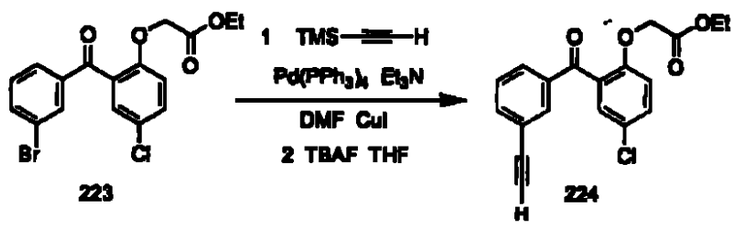
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44 DEL D.F.

962 965

Finalmente, estas reacciones requieren la presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre(I) Por ejemplo, al éster **223** (Esquema XI) se le permite reaccionar con trimetilsililacetileno, en la presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, trietilamina y yoduro de cobre(I), para producir el producto protegido con trimetilsililo intermediario El tratamiento del intermediario con fluoruro de tetrabutilamonio en THF proporciona el compuesto **224**

Esquema IX



Los alquenos de 2 a 8 átomos de carbono usados en estas reacciones están comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 64 MEXICO DISTRITO FEDERAL

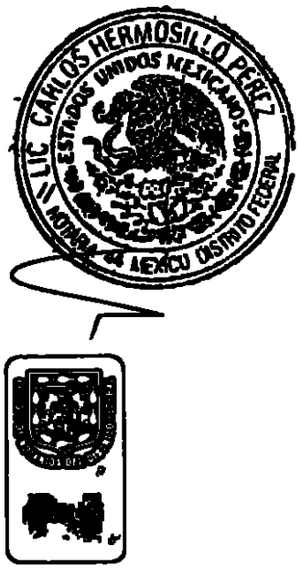


Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con un grupo amino, R_5 es como se describió anteriormente, y R_7 es hidrógeno, éster metilencarboxi o metílico se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con nitro, por la reacción con una combinación de agentes los cuales son capaces de reducir una funcionalidad de nitro a un grupo amino Entre esta combinación de agentes está un compuesto que contiene metal, tal como hierro elemental, paladio o níquel de Raney y un agente de reducción, tal como formato de amonio, ácido formico, ácido clorhidrico o gas hidrógeno presurizado Estas reacciones se realizan típicamente en un solvente tal como acetato de etilo, acetona, alcohol metílico o alcohol etílico y a temperaturas que varían desde 20°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

98


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

967964

substituido con una funcionalidad nitro, R_5 es como se describió anteriormente y R_7 es hidrógeno o metilo, se pueden preparar por metodos previamente descritos aqui o por métodos de la literatura conocidos en la técnica

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SO_2R_{13}$, en donde R_5 es como se definió previamente, R_7 es hidrógeno, éster metilencarboxi o metílico y R_{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, el cual se substituye opcionalmente con hidroxi, alquilamino, o halógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o alrilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con SR_{13}, por la reacción con agentes los cuales son capaces de oxidar un sulfuro a una sulfona Entre los agentes los cuales son capaces de efectuar la oxidación selectiva deseada son el ácido meta-cloroperbenzoico (m-CPBA), peróxido de hidrógeno en ácido acético y oxono Estas reacciones típicamente se conducen en solventes tales como diclorometano, cloroformo, alcohol

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



etílico, agua o una mezcla de estos solventes, y en el rango de temperatura desde 0°C a 100°C.

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SR_{13}$, en donde R_{13} es como se describió aquí previamente, se pueden preparar a partir de material comercialmente disponible o por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con nitrilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o alrilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, por la reacción con un agente o una combinación de agentes capaces de remplazar el halógeno con un grupo funcional nitrilo Entre estos agentes está el cianuro de cobre (I) o un catalizador de paladio en combinación con una fuente de cianuro apropiado tal como cianuro de potasio, cianuro de sodio, o cianuro de zinc

LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERNANDEZ PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

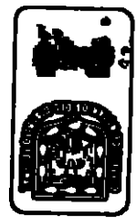
969 966

Entre los agentes de paladio que se pueden emplear para esta transformación son tetrakis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, o bis(acetonitrilo) de dicloruro de paladio Estas reacciones tipicamente se conducen en solventes apróticos tales como acetonitrilo, o en forma más preferida DMF, y en la presencia del ligando de fosfina, tal como trifenilfosfina, y a temperaturas desde 20°C a 150°C, preferiblemente 80-85°C

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es como se describió anteriormente, R_7 es hidrogeno, éster metilencarboxi o metílico y R_5 es hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxi, se pueden preparar a partir del material comercialmente disponible usando procesos descritos aquí o por métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 es como se describió previamente, R_7 es hidrogeno, éster metilen carboxi o metílico y R_5 es amino, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_5 es nitro por la reacción con agentes o una

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MODULO DE LICENCIAS FEDERAL

TOT

970967

combinación de agentes capaces de reducir un grupo nitro a una funcionalidad amino. Entre esta combinacion de agentes está un compuesto que contiene metal, tal como hierro elemental, paladio o níquel de Raney y un agente de reducción, tal como formato de amonio, ácido fórmico, ácido clorhídrico o gas hidrógeno presurizado Estas reacciones típicamente se realizan en un solvente tal como acetato de etilo, acetona, alcohol metílico o alcohol etílico y a temperaturas que varian desde 20°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente

Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es como se definió anteriormente, R_7 es hidrógeno, éster metilencarboxi o metílico y R_5 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_5 es amino, por la reacción con agentes capaces de la alquilación selectivamente del grupo amino Entre estos agentes están haluros de alquilo, tales como yoduro de metilo, ésteres de alquilsulfonato o ésteres de alquilarilsulfonato Estas reacciones típicamente se efectúan en solventes apróticos,

LIC MANUEL M [illegible]
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

968

971

polares, tales como N-metilpirrolidina o DMF y a temperaturas que varían desde ambiente a 150°C.

Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 y R_4, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son hidrógeno, hidroxi, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono o arilo de 6 a 14 atomos de carbono pueden estar comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es un grupo protector de nitrógeno, tal como trifluorometil acetilo, o en forma más preferida acetilo, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2NR_6R_7$, por la reacción con la base acuosa o ácido acuoso Estas reacciones típicamente se

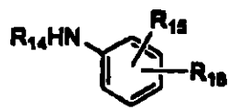
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



969
972

realizan en un solvente prótico tal como agua, alcohol metílico, alcohol etílico o una mezcla de los mismos, y a temperaturas que varían desde 25°C a 100°C, preferiblemente 60-70°C. Por ejemplo, al compuesto X (Esquema XII) se le permite reaccionar con solución de ácido clorhídrico acuoso 1N en etanol a temperatura de reflujo para producir X



XV

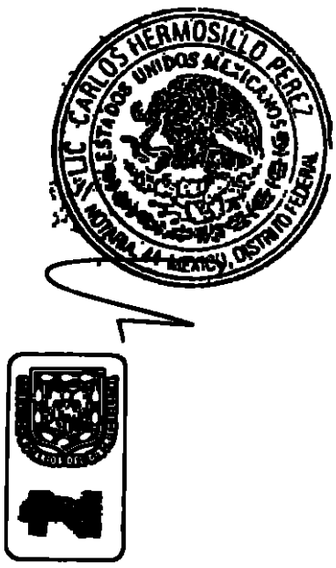
Esquema XII



X X

Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar a partir de los

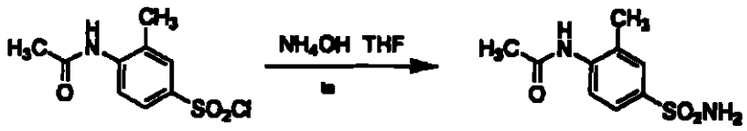
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

970
973

compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es un grupo protector de nitrógeno, tal como trifluorometil acetilo, o en forma más preferida acetilo, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2Cl$, por la reacción con una amina apropiada Estas reacciones típicamente se conducen en un solvente tal como alcohol etílico, THF o acetona y a temperaturas desde -10°C a 50°C, preferiblemente 20-25°C Por ejemplo, al cloruro de sulfonilo **X** (Esquema XIII) se le permite reaccionar con hidróxido de amonio en THF a temperatura ambiente para producir sulfonamida **X**

Esquema XIII



Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es un grupo protector de nitrógeno, tal como trifluorometil acetilo, o en forma más

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES _ ESPAÑOL

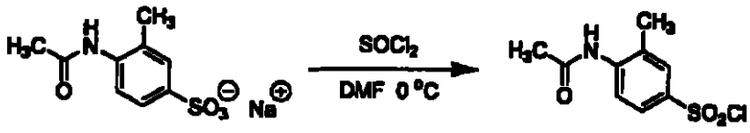

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



971
974

preferida acetilo, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2Cl$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{16} es $-SO_3H$ o una sal del mismo, por la reacción con un agente capaz de convertir un ácido sulfónico o una sal del mismo a un cloruro de sulfonilo Entre los agentes que son capaces de afectar esta transformación están oxicloruro de fósforo ($POCl_3$), o cloruro de tionilo Estas reacciones se conducen en un solvente aprótico tal como DMF, y a temperaturas desde -10°C a 100°C, preferiblemente 0°C Por ejemplo, al compuesto **X** (Esquema XIV) se le permite reaccionar con cloruro de tionilo en DMF a 0°C para proporcionar cloruro de sulfonilo **X**

Esquema XIV



LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. 67 DEL DISTRITO FEDERAL

Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es un grupo protector de nitrógeno, tal como trifluorometil acetilo, o en forma más preferida acetilo, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_3H$ o una sal del mismo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, por la reacción con un agente capaz de proteger selectivamente el grupo amino Entre los reactivos que son capaces de afectar esta transformación están anhidrido trifluoroacético, cloruro de acetilo, o en forma más preferible anhidrido acético Estas reacciones se conducen en un solvente aprótico, tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, o en forma más preferible piridina, y a temperaturas desde 0°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente Por ejemplo, al compuesto X (Esquema XV) se le permite reaccionar con anhidrido acético en piridina a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto X

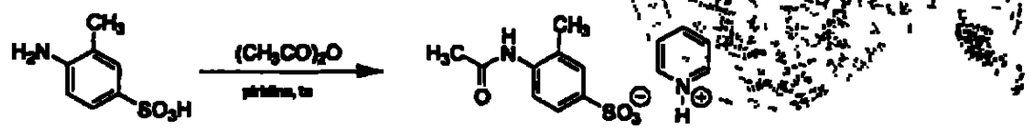
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL





973
976

Esquema XV



Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_3H$ o una sal del mismo, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

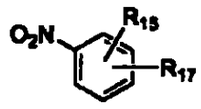
Los compuestos de la fórmula V en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilheterociclo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SO_2$, -S(O), o C(O), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{17} es un heterociclo sustituido con $-SO_2$, -S(O), o C(O), por la reacción con un agente o una combinación

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

974
977

de agentes capaces de reducir selectivamente el grupo nitro a un grupo amino Entre los agentes capaces de afectar esta transformación son paladio sobre carbón en combinación con gas hidrógeno, níquel de Raney en combinación con gas nitrógeno, hierro en combinación con ácido clorhídrico, o cloruro de estaño(II) en combinación con ácido clorhídrico Estas reacciones típicamente se realizan en un solvente prótico tal como agua, alcohol metílico, alcohol etílico o una mezcla de los mismos, y a temperaturas que varían desde ambiente a 100°C, preferiblemente 40-85°C Por ejemplo, al compuesto **X** (Esquema XVI) se le permite reaccionar con paladio sobre carbón en combinación con gas hidrógeno en alcohol etílico a temperatura ambiente para producir el compuesto **X**

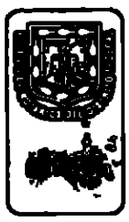


XVI

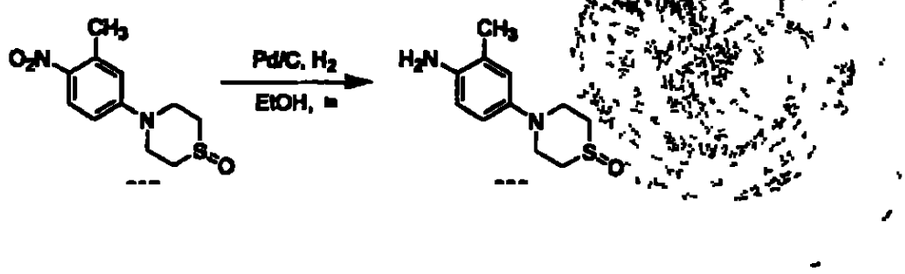
Esquema XVI

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



978 975



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{17} es un heterociclo substituido con $-SO_2$, o $-S(O)$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la formula XVI en la cual R_{17} es un heterociclo substituido con -S, por la reacción con un agente capaz de oxidar un sulfuro a un sulfóxido o una sulfona Entre los agentes capaces de afectar esta transformación están el ácido meta-cloroperbenzoico (por sus siglas en inglés, mCPBA), peróxido de hidrógeno, u oxono Estas reacciones típicamente se realizan en solventes tales como agua, THF, acetonitrilo, diclorometano, alcohol metílico, alcohol etílico, o una mezcla de los mismos y a temperaturas desde 0°C a 100°C Por ejemplo, al compuesto **X** (Esquema XVII) se le permite reaccionar con MCPBA en

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

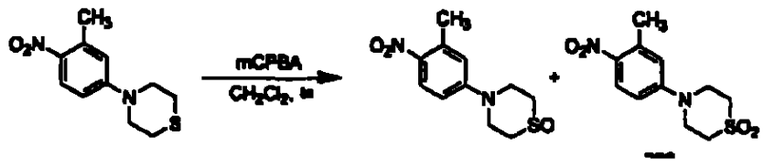
LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

976

979

cloroformo a temperatura ambiente, para proporcionar tanto el sulfóxido **X** como la sulfona **X**

Esquema XVII



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{17} es un heterociclo substituido con -S, o -O, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{17} es o contiene un grupo de escisión adecuado, tal como haluro, preferiblemente flúor, cloro, o bromo, por la reacción con compuestos heterocíclicos capaces de desplazar el grupo de escisión Entre los heterociclos que pueden afectar esta transformación están imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, morfolina, tiomorfolina, N-

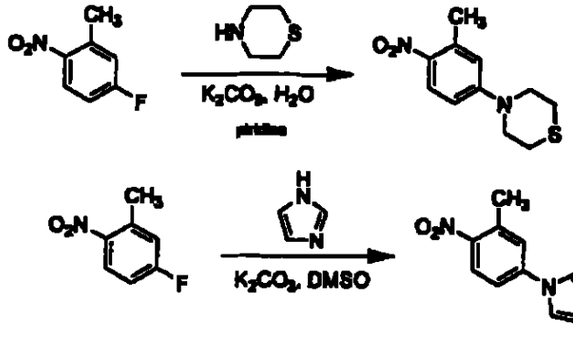
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

977
980

metilpiperazina, piperazina, y piperidina. Estas reacciones típicamente se realizan en un disolvente aprótico tal como dioxano, THF, dimetilsulfóxido o piridina, y en la presencia de una base tal como trietilamina, o en forma más preferida carbonato de potasio o sodio, y a temperaturas desde 0°C a 150°C, preferiblemente 50-100°C Dos de tales ejemplos se muestran abajo en el Esquema XIX En el primer ejemplo, al 5-fluoro-2-nitrotolueno se le permite reaccionar con tiomorfolina en piridina y agua y en la presencia de carbonato de potasio para producir el compuesto X En el segundo ejemplo, al 5-fluoro-2-nitrotolueno se le permite reaccionar con imidazol en dimetilsulfóxido, en la presencia de carbonato de potasio, a 70°C para proporcionar el compuesto **X**

Esquema XIX



LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MOVILIDAD AGRICOLA DISTRITO FEDERAL

978

981

Los heterociclos deseados, tales como aquellos usados en los esquemas anteriores están, ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, $R15_e$ es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{16} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamina, $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, o heterociclo se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, por la reacción con agentes o una combinacion de agentes los cuales son capaces de reducir selectivamente el grupo nitro a un grupo amino Entre los agentes capaces de afectar esta transformación están paladio sobre carbón en combinación con gas hidrógeno, níquel de Raney en

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

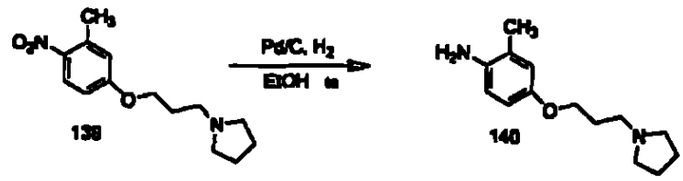

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



979

combinación con gas hidrógeno, hierro en combinación con ácido clorhídrico, o cloruro de estaño(II) en combinación con ácido clorhídrico. Estas reacciones típicamente se realizan en un solvente prótico tal como agua, alcohol metílico, alcohol etílico o una mezcla de los mismos, y a temperaturas que varían desde ambiente a 100°C, preferiblemente 40-85°C Por ejemplo, al compuesto **139** (Esquema XX) se le permite reaccionar con paladio sobre carbón en alcohol etílico y en la presencia de gas hidrógeno presurizado para producir amina **140**

Esquema XX



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es R_8 es alquilo de 1 a 8

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



980
783

átomos de carbono, opcionalmente substituido con alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamina, $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, o heterociclo se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{17} es hidroxi, por la reacción con los compuestos de la fórmula XVII en la cual R_{18} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, o heterociclo, y R_{19} es un grupo de separación o escisión, preferiblemente bromo o cloro Estas reacciones usualmente se conducen en un solvente aprótico tal como DMF, N-metilpirrolidina, acetonitrilo, o piridina Además, se requiere la presencia de una base tal como trietilamina, o en forma más preferida carbonato de potasio o sodio Por ejemplo, al 4-nitro-3-metilfenol (Esquema XXI) se le permite reaccionar con 1,3-dibromopropano en DMF y en la presencia de carbonato de potasio para producir el compuesto X

LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES — ESPAÑOL

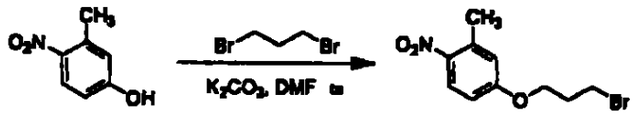

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



R_{19}-R_{18}

XVII

Esquema XXI



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido con $-SO_2NR_6R_7$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido con $-SO_2Cl$, por la reacción con amoníaco o una amina apropiada Estas reacciones típicamente se realizan en solventes apróticos tales como acetonitrilo o en forma más preferible diclorometano o cloroformo Por ejemplo, al cloruro de sulfonilo **260** (Esquema XXII) se le permite reaccionar con dimetilamina

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

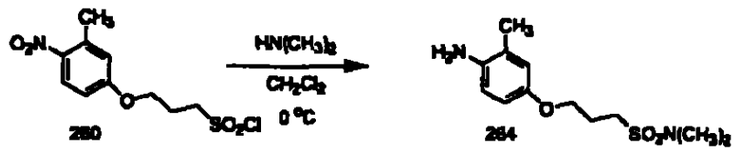

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



982

en diclorometano a 0°C para proporcionar la sulfonamida **264**

Esquema XXII



Los compuestos de la formula XVI en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido con $-SO_2Cl$, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI en la cual R_{17} es $-OR_8$, y R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido con $-SO_3H$ o una sal del mismo, por la reacción con un agente capaz de convertir un ácido sulfónico o una sal del mismo a cloruro de sulfonilo Entre los agentes capaces de afectar esta transformación están $POCl_3$, o en forma más preferida cloruro de tionilo Estas reacciones típicamente se realizan

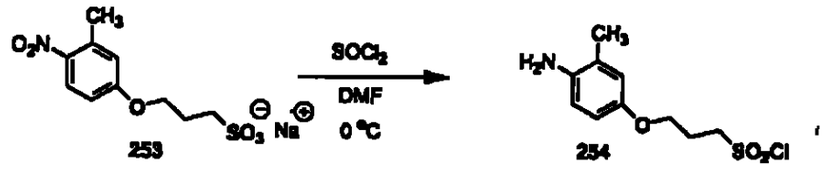
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PERIZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 48 MEXICO DISTRITO FEDERAL

986 983

en un solvente aprótico tal como diclorometano, cloroformo, o DMF Por ejemplo, al compuesto 253 (Esquema XXIII) se le permite reaccionar con cloruro de tionilo en DMF a 0°C para producir cloruro de sulfonilo **254**

Esquema XXIII



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido con $-SO_3H$ o una sal del mismo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es hidrógeno, por la reacción con un éster de sulfonato cíclico, más comunmente conocido como una sultona Estas reacciones se conducen en un solvente aprótico, tal como DMF, acetonitrilo, acetona, o en forma más preferida

LIC MANUEL H
Perito Traductor
INGLES -- ESPAÑOL

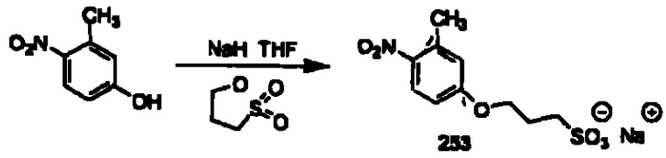
118


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 ADSCRITA AL DISTRITO FEDERAL

987 984

THF y en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, o en forma más preferida hidruro de sodio Por ejemplo, al 3-metil-4-nitrofenol (Esquema XXIV) se le permite reaccionar con 1,3-propano sultona en THF y en la presencia de hidruro de sodio para producir sal de ácido sulfónico **253**

Esquema XXIV



Las sultonas deseadas, tales como sultona de 1,3-propano, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar por los metodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la fórmula XVI, en donde R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-NR_6R_7$, se pueden preparar a partir de los

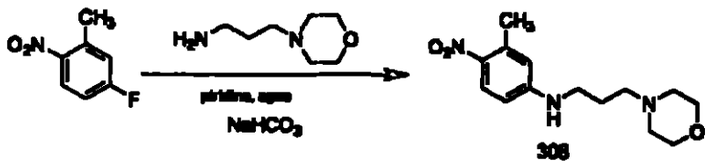
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

988 985

compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{11} es un grupo de escisión adecuado tal como haluro, preferiblemente cloro o fluoro, por la reacción con una amina apropiada Estas reacciones se conducen en solventes tales como DMF, acetonitrilo, dioxano, agua, piridina, o una mezcla de los mismos, y en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio, o en forma más preferida bicarbonato de sodio Por ejemplo, al 5-fluoro-2-nitrotolueno (Esquema XXV) se le permite reaccionar con 4-(3-aminopropil)morfolina en piridina y agua y en la presencia de bicarbonato de sodio para proporcionar el compuesto **308**

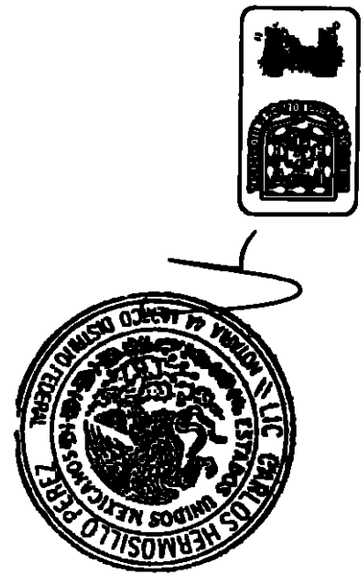
Esquema XXV



308

Las aminas deseadas de la fórmula HNR_6R_7 están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura conocidos en la técnica

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



986

989

Los compuestos de la fórmula V en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es un heterociclo aromático, estan ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

Un objeto adicional de la presente invención caracteriza los intermediarios **7, 32, 33, 36, 38, 44, 45, 49, 51, 52, 61, 65, 66, 71, 75, 76, 111, 112, 115, 118, 119, 128, 129, 171, 172, 191, 192, 199, 200, 206, 207, 224, 225, 232, 233, 235, 236, 246, 247, 253, 254, 255, 256, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 288, 289, 290, 409, 412, 428, 430, 431, 433,** utiles en la producción de los compuestos de la presente invención

Los compuestos de acuerdo con la invención, también referidos aquí como el ingrediente activo, se pueden administrar para terapia por cualquier vía adecuada incluyendo la oral, rectal, nasal, tópica(incluyendo transdérmica, bucal o sublingual), vaginal y parentérica (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, e intravitreal) Se apreciará que la via preferida

Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

990 987

variará con la condición y edad del receptor, la naturaleza de la infección y el ingrediente activo elegido

En general una dosis adecuada para cada una de las condiciones mencionadas anteriormente, estará en el rango de 0 01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un humano) por día, preferiblemente en el rango de 0 1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día y en forma más preferida en el rango de 0 5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por dia y particularmente en el rango de 1 0 a 20 mg por kilogramo de peso corporal por día A menos que se indique de otra manera, todos los pesos del ingrediente activo se calculan como el compuesto principal de la fórmula (I), para sales o ésteres de los mismos, los pesos se podrian incrementar proporcionalmente La dosis deseada se puede presentar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados durante todo el día En algunos casos la dosis deseada se puede proporcionar en días alternativos Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen 10 a 1000 mg o 50 a

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

500 mg, preferiblemente 20 a 500 mg, y en forma más preferida 100 a 400 mg del ingrediente activo, por la forma de dosificación unitaria

Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, se prefiere presentarlo como una formulación farmacéutica Las formulaciones de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, conjuntamente con uno o más portadores aceptables del mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no daña al paciente

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdermica, bucal y sublingual), vaginal o parentérica (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, e intravitreal) Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en la forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia Tales métodos representan una característica adicional de la presente invención

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 18 DEL DISTRITO FEDERAL

989

e incluyen el paso de llevar en asociación los ingredientes activos con el portador, el cual constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan llevando uniformemente e íntimamente en asociación los ingredientes activos con los portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego si es necesario conformar el producto

La presente invención incluye además una formulación farmacéutica como se definió aquí anteriormente en donde un compuesto de la fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional se presentan en forma separada entre sí como un conjunto de partes

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos adaptados para permanecer en contacto estrecho con la epidermis del receptor por un periodo de tiempo prolongado Tales parches adecuadamente contienen el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente amortiguada, o 2) disuelto y/o disperso en un adhesivo o 3) dispersado en un polímero Una concentración adecuada del

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MOLINERA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

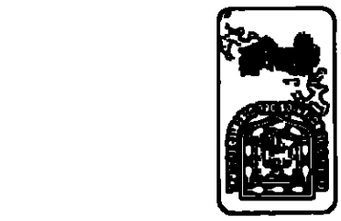
990
~~993~~

compuesto activo es de aproximadamente 1% a 20%, preferiblemente en forma aproximada de 3% a 8%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo se puede liberar del parche por electrotransportación o iontofóresis como generalmente se describe en *Pharmaceutical Research* 3(6), 318 (1986)

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, píldoras, pastillas o tabletas cada una contiene una cantidad predeterminada de los ingredientes activos, como un polvo o gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite El ingrediente activo también se puede presentar como una píldora, electuario o pasta

Una tableta puede estar hecha por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada, los ingredientes activos en una forma de libre flujo tal como un polvo o

INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

991

gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, preservativo, desintegrantes (por ejemplo, glicolato de fécula de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) agente activo en la superficie o dispersante Las tabletas modelo se pueden hacer moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada Las tabletas se pueden revestir opcionalmente o marcar o delinear y se pueden formular para proporcionar la liberación lenta o controlada de los ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variadas para proporcionar el perfil de liberación deseado Opcionalmente las tabletas se pueden proporcionar con un revestimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino diferentes del estómago

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden los ingredientes activos en una base con sabor, usualmente sucrosa y

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



992
995

acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia, los enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para rocío que contienen además del ingrediente activo, portadores que son conocidos en la técnica por ser apropiados

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal en donde el portador es un sólido, se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica Convencionalmente los supositorios se pueden formar mezclando la combinación activa con el(los) portador(es)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

127

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

993

996

ablandados o fundidos seguido por enfriamiento y conformado en los moldes

Las formulaciones adecuadas para la administración parentérica incluyen soluciones de inyecciones estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos los cuales vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas microparticulados las cuales se designan para dirigir el compuesto a componentes de la sangre o uno o más órganos Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelamiento (liofilización) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente previo al uso Las suspensiones y soluciones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas de la clase previamente descrita

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA # MEXICO DISTRITO FEDERAL

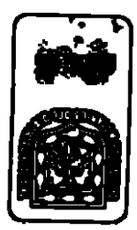
Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de los ingredientes activos, como se cito anteriormente, o una fracción apropiada de los mismos

Se entiende que además de los ingredientes particularmente mencionados antes, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica considerando el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral, pueden incluir tales agentes como agentes endulcorantes, espesantes y saborizantes

Los siguientes ejemplos están propuestos para ilustración unicamente y no se proponen para limitar el alcance de la invención en cualquier forma "Ingrediente activo" denota un compuesto de conformidad con la invención o múltiples del mismo o un derivado fisiológicamente funcional de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente

Procedimientos Generales

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL





b2T

995
998

Procedimiento General I Reacción de Friedel-Crafts de cloruros ácidos con 4-cloroanisol

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, un condensador de reflujo, y nitrógeno a demanda, se colocó 4-cloroanisol (1-1 25 mmol/mmol de cloruro ácido), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 1-1 75 mmol/mmol de cloruro ácido) y CH_2Cl_2 A la mezcla resultante se le agregó el cloruro de ácido apropiado a temperatura ambiente Cuando se completó la adición, la mezcla anaranjada se calentó a reflujo y se le permitió la agitación por 2-24 h A la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en agua con hielo, proporcionando una mezcla de dos fases la cual se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos a 2 horas Luego se vertió en un embudo separador que contiene agua La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo la presión reducida Véanse los ejemplos específicos para detalles con respecto a la purificación adicional

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



OET

999
996

Procedimiento general II Alquilación de fenoles con bromoacetato de etilo

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, condensador de reflujo, y nitrógeno a demanda, se colocaron el fenol apropiado, carbonato de potasio (2-10 mmol/mmol de fenol), bromoacetato de etilo (1-1 5 mmol/mmol de fenol) y acetona (1-10 mL/mmol de fenol) La mezcla resultante se calentó a reflujo por 1-20 h, después de este periodo se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite Véanse los ejemplos específicos para detalles con respecto a la purificacion adicional

Procedimiento general III Saponificación de esteres de etilo a los acidos carboxilicos

Un matraz de fondo redondo se equipó con un agitador, nitrógeno a demanda y se chorreó con

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

131

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1000
997

nitrógeno Al matraz se le agregó tetrahidrofurano (THF, 1-5 ml/mmol de éster), alcohol etílico (EtOH, 1-5 ml/mmol de éster), agua (1-5 ml/mmol de éster) y monohidrato de hidróxido de litio (1-5 mmol/mmol de éster) La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se agregó éster en una porción A la mezcla se le permitió agitarse a temperatura ambiente por 1-20 h, después de este periodo el pH se ajustó a aproximadamente pH 5 por la adición lenta de ácido clorhidrico acuoso 1N La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un sólido blanco Véanse los ejemplos específicos para determinar si la purificación adicional del producto fue requerida

Procedimiento general IV Acoplamiento del ácido a aminas aromaticas usando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4001
998

Un matraz de fondo redondo se equipó con un agitador, nitrógeno a demanda y se cubrió con nitrógeno Al matraz se le agregó ácido carboxílico apropiado, N,N-dimetiformamida (DMF, 5-20 ml/mmol de ácido), 1-hidroxibenztriazol (HOBt, 1-2 mmol/mmol de ácido), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC, 1-5 mmol/mmol de ácido), y la amina aromática apropiada (1-2 mmol/mmol de ácido) En algunos casos, se utilizó la trietilamina (Et_3N, 2-5 mmol/mmol de ácido) A la mezcla resultante se le permitió agitarse a temperatura ambiente por 2-24 h, después de este periodo se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida Véanse los ejemplos específicos para detallar con respecto a la purificación adicional de los productos

Procedimiento General V Síntesis de cloruros ácidos a partir de ácidos carboxílicos usando cloruro de oxalilo

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. MEXICO, DISTRITO FEDERAL

4002
999

En un matraz de fondo redondo se colocó el ácido carboxílico apropiado, cloruro de metileno (CH_2Cl_2, 1-10 ml/mmol de ácido), y N,N-dimetilformamida (1-10 gotas) La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó por goteo cloruro de oxalilo (1-2 mmol/mmol ácido), después de este periodo a la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó por 1-24 horas Los solventes se removieron entonces bajo presión reducida y el residuo remanente se secó in vacuo En mas casos, los cloruros ácidos se utilizaron inmediatamente en las reacciones subsecuentes sin purificación adicional

Procedimiento general VI Acoplamiento de los cloruros ácidos a aminas aromáticas usando bicarbonato de sodio

En un matraz de fondo redondo se colocaron la amina aromática apropiada, acetona (1-10 ml/mmol amina), bicarbonato de sodio (2-10 mmol/mmol amina), y agua (0 25-10 ml) El cloruro ácido se agregó como una solución en acetona (1-10 ml/mmol de cloruro ácido) en una forma de goteo y a la mezcla de reacción se le permitió

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



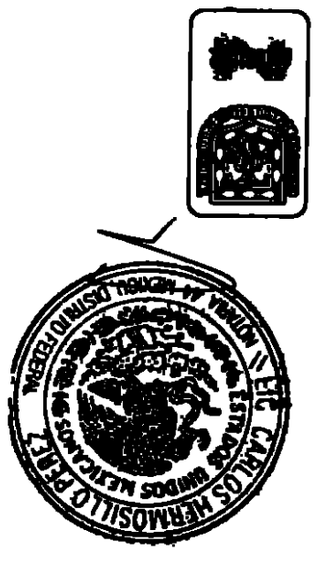
1000
1003

agitarse a temperatura ambiente por 1-24 h. Cuando se determinó que está completa, la mezcla se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua. La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida. Véanse los ejemplos específicos para detalles con respecto a la purificación adicional de los productos.

Procedimiento general VII. Síntesis de amidas de Weinreb a partir de cloruros ácidos usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda se colocaron la N,O-dimetilhidroxilamina (1-2 mmol/mmol de cloruro ácido) y cloroformo ($CHCl_3$, 1-10 ml/mmol de cloruro ácido). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó en una porción trietilamina (Et_3N, 1-5 mmol/mmol de cloruro ácido). El cloruro ácido se agregó y a la mezcla de reacción se le permitió agitarse a 0°C por 0.5-5 h, después de este periodo se vertió en un embudo separador que contiene cloroformo y agua

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



SET

Los productos orgánicos se colectaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida Véanse los ejemplos específicos para determinar si se requirió la purificación adicional del producto

Procedimiento General VIII intercambio de halógeno-metal de 2-bromo-4-cloroanisol, seguido por la adición de amidas de Weinreb

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, nitrógeno a demanda, y un embudo de adición, se agregaron 2-bromo-4-cloroanisol (1 mmol/mmol de amida) y éter dietílico (1-10 ml/mmol de anisol) y la mezcla se enfrió a -78°C por medio de un baño de hielo/acetona seco Se agregó por goteo el n-butil litio (1-2 mmol/mmol de anisol de un soln en hexanos 2 5M), seguido por la adición de la amida de Weinreb A la reacción se le permitió agitarse a -78°C por 0 5h-1h, en este periodo a la reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente Cuando se juzga que se ha completado, la reacción se vierte en un embudo separador que contiene

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



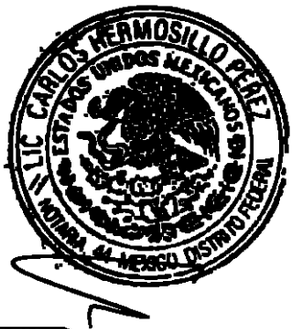
1002
4005

éter y agua Los productos orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida Véanse los ejemplos específicos para determinar si se requiere la purificación adicional

Procedimiento general IX Desprotección de los derivados de anisol usando tribromuro de boro

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador, nitrógeno a demanda, y un embudo de adicion se agregó el derivado de anisol apropiado y cloruro de metileno (CH_2Cl_2, 1-15 ml/mmol de anisol) La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó por goteo tribromuro de boro a -78°C A la mezcla resultante se le permitió agitarse a -78°C por 30-120 minutos, después de este periodo se le permitió calentarse a temperatura ambiente y agitar por unos 15-120 minutos adicionales Cuando se juzga que está completa, la reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 Los productos orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se removieron Véanse los ejemplos

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1003
1006

específicos para determinar si se requirió purificación adicional

Procedimiento General X El cloruro ácido apropiado en acetonitrilo se agregó por goteo vía un embudo de adición a una solución de trietilamina (0-2 5 mmol/mmol cloruro ácido) agitada, acetonitrilo (1-20 ml/mmol de cloruro ácido), y la anilina apropiada (0 5-2 5 mmol/mmol de cloruro ácido) La reacción se sometió a reflujo por 0-12 h El calor se removió y la mezcla de reacción se agitó por 12-336 h La mezcla se concentró, se disolvió, y se lavó con agua Los productos orgánicos resultantes se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo y se purificaron como se describió en los casos individuales

Procedimiento General XI Se agregó por goteo una amina (1-2 5 mmol/mmol benceno) vía un embudo de adición a una suspensión agitada de un tolueno o benceno halogenado en para-nitro en piridina (20-40 mmol/mmol benceno), bicarbonato de sodio (1 5-4 mmol/mmol benceno), y agua (0 2-5 ml/mmol de benceno) La suspensión resultante se sometió a

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 112 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1007,1004

reflujo (150°C) por 1-7 días La mezcla se filtro y se agregó acetona (10-200 ml/mmol benceno) al filtrado y se llevó a reflujo Se agregó agua al punto de niebla o vapor y la solución se enfrio a temperatura ambiente El precipitado se filtró y el sólido resultante se lavó con agua y éter para dar el producto substituido

Procedimiento General XII El nitro-benceno apropiado se agregó a una suspensión de paladio sobre carbón (0 1-0 8 mmol/mmol de benceno, (10% p/p), etanol, THF, y metanol y el recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno varias veces Después de la evacuación del recipiente de reacción bajo presión reducida, se cargó con hidrógeno (14-100 psi) La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 0-72 h, se filtró a través de una almohadilla de celita, y se concentró in vacuo para dar la anilina apropiada

Procedimiento general XIII En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, baño de enfriamiento, y nitrógeno a demanda, se colocaron el ácido carboxílico apropiado, hexacloroacetona

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

(HCA, 0 5 mmol/mmol de ácido), y THF (1-10 ml/mmol de ácido) y la mezcla se enfrió a -78 C La trifenilfosfina (PPh_3, 1 mmol/mmol del ácido) en THF (1-10 mL/mmol de ácido) se agregó a la mezcla y se agitó por 5-120 min La anilina apropiada (1 mmol/mmol de ácido) en THF (1-10 mL/mmol de ácido) y piridina (5-20 mmol/mmol de ácido) se agregaron por goteo y la mezcla se agitó a -78°C por 5-60 min El baño de enfriamiento se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h a 14 días La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó como se describe en los casos individuales

Procedimiento general XIV Se agregó cloruro de tionilo (1-100 mmol/mmol de ácido) a una solución del ácido carboxílico apropiado en cloruro de metileno (1-100 ml/mmol de ácido) y la solución resultante se sometió a reflujo por 1-12h bajo nitrógeno La mezcla se concentró in vacuo y se colocó bajo nitrógeno para dar el cloruro ácido apropiado

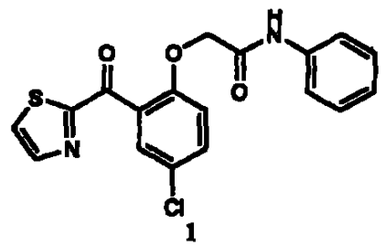
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 38 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1009
1006

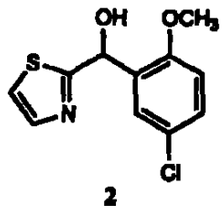
Ejemplos

Ejemplo 1



1

Paso A



2

Una solución de 2-Bromo-4-cloroanisol (8 98 g, 40 54 mmol) en éter dietílico (65 ml) se enfrió a -78°C y se agregó con una jeringa n-butil litio (26 ml de una solución en hexanos 1 6 M, 41 6 mmol) A la solución anaranjada resultante se le permitio agitarse a -78°C por 30 min , después de este periodo se agregó 2-tiazolcarboxaldehído (4 53 g, 40 04 mmol) puro, resultando en una solución morada A la mezcla se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

J 192

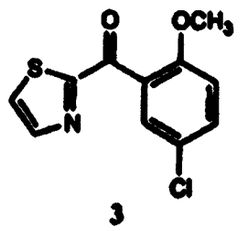

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1007
1010

le permitió agitarse a -78°C por 15 min, después de este tiempo se agregó agua (50 ml) y a la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente La mezcla se vertió en un embudo de separacion que contiene éter y agua La capa orgánica se colectó y se lavo con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un sólido blanco El solido se lavó con hexanos y se secó in vacuo, produciendo agujas blancas (5 21 g, 51%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 70 (d, J= 4Hz, 1H), 7 38 (d, J = 4Hz, 1H), 7 28 (d, J = 4Hz, 1H), 7 23 (m, 1H), 6 83 (d, J= 8 Hz, 1H), 6 23 (d, J= 8 Hz, 1H), 3 99 (d, J = 8Hz, 1H), 3 83 (s, 3H)

Paso B



3

2 (5 21 g, 20 6 mmol), dioxido de manganeso (17 66 g, 203 1 mmol) y cloruro de

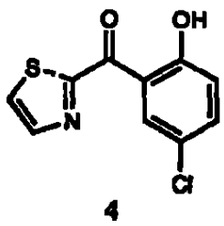
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 16 DE SEPTIEMBRE No. 74
MEXICO, D.F.



1008
1011

metileno (CH_2Cl_2, 75 ml) se combinaron bajo nitrógeno y se les permitió agitarse a temperatura ambiente por 2 5 h La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, la cual se lavó con varias porciones de CH_2Cl_2, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un sólido color canela (4 96 g, 95%) el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin cualquier purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 06 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 76 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 3Hz, 1H), 7 49 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 00 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 82 (s, 3H)



4

Paso C

3 (4 96 g, 19 6 mmol), en CH_2Cl_2 (60 ml) se enfrió a -78°C y se agregó por medio de una jeringa durante 30 minutos tribromuro de boro (100 ml de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 100 mmol) A la solución morada resultante se le

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1009
1012

permitió agitarse a -78°C por 15 min , después de este tiempo se le permitió calentarse lentamente a TA Después de 30 minutos a TA, la mezcla se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo y a la mezcla de dos fases resultante se le permitió agitarse por 30 min La mezcla se vertio entonces en un embudo separador que contiene agua y CH_2Cl_2 La capa orgánica se colecto y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se aisló por cromatografia instantanea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 para proporcionar un sólido amarillo (3 59 g, 76%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 12 25 (s, 1H), 9 29 (d, J = 3 Hz, 1H), 8 19 (d, J = 3Hz, 1H), 7 83 (d, J = 3Hz, 1H), 7 53 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso D

4 (0 12 g, 0 49 mmol), 2-cloroacetaniluro (0 09 g, 0 52 mmol), carbonato de sodio Na_2CO_3, 0 54 g, 5 1 mmol), yoduro de potasio (0 47 g, 3 1 mmol) y acetona (8 ml) se combinaron bajo nitrógeno y la mezcla resultante se calento a

LIC MANUEL M SJTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

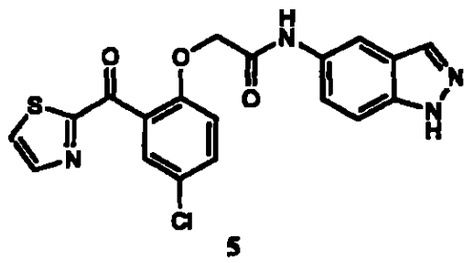

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, D.F.



1010
A043

reflujo Después de 18 h a reflujo, a la mezcla se le permitió enfriarse a TA y se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida, dejando un aceite anaranjado El producto se aisló por cromatografía instantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1 como un sólido blanco (0 09 g, 49%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d 9 66 (s, 1H), 9 04 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 93 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 7 78 (d, J = 3Hz, 1H), 7 72 (d, J = 8Hz, 2H), 7 51 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7 35 (m, 2H), 7 15 (m, 1H), 6 97 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 67 (s, 2H)

Ejemplo 2



5

Paso A

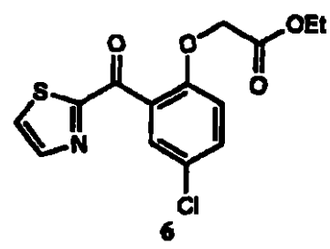
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

145


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



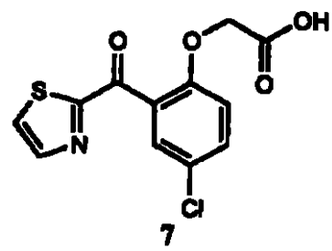
1011



6

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II, fenol **4** (2 31 g, 9 64 mmol), K_2CO_3 (6 95 g, 50 3 mmol), bromoacetato de etilo (1 1 ml, 1 7 g, 9 9 mmol) y acetona (150 ml) El producto se utilizó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 05 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 76 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 66 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 48 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6 93 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 61 (s, 2H), 4 21 (q, J = 6 Hz, 2H), 1 26 (t, J = 6 Hz, 3H)

Paso B



7

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 DEL DISTRITO FEDERAL



1012

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III, éster 6 (3 1 g, 9 6 mmol), THF (30 ml), agua (10 ml), EtOH (10 ml) y LiOH (1 0 g, 23 8 mmol) El producto se utilizó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8 30 (d, J = 3Hz, 1H), 8 15 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 57 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 45 (s, 2H)

Paso C

El ácido carboxílico 7 (0 1 g, 0 33 mmol), HOBt (0 05 g, 0 4 mmol), EDAC (0 09 g, 0 46 mmol), Et_3N (0 1 ml, 0 07 g, 0 72 mmol), DMF (6 ml) y 5-aminoindazol (0 05 g, 0 35 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para proporcionar 5 como un sólido canela (0 03 g, 25%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 55 (s, 1H), 8 46 (s, 1H), 8 21 (s, 1H), 8 05 (m, 2H), 7 77 (m, 3H), 7 54 (m, 1H), 6 99 (d, J = 8 Hz, 2H), 4 74 (s, 2H)

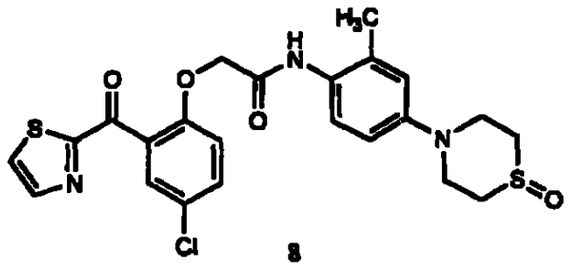
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

147


LIC. CARLOS HERMOSILLO P. REY
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MEXICO DISTRITO FEDERAL

1013
A016

Ejemplo 3

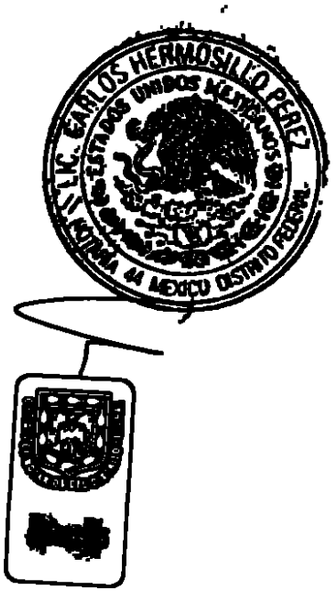


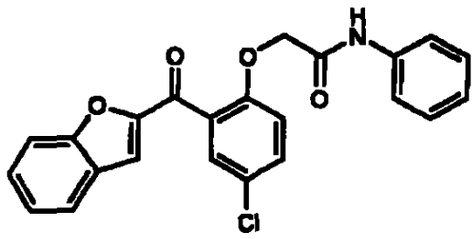
8

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV el ácido carboxílico 7, HOBt (0 10 g, 75 mmol), EDAC (0 15 g, 0 79 mmol), Et_3N (0 16 ml, 0 12 g, 1 15 mmol), DMF (5 ml) y sulfóxido **399** (0 15 g, 0 68 mmol) El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir un sólido canela (0 09 g, 34%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 14 (s, 1H), 8 00 (m, 2H), 7 80 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 2H), 6 87 (br s, 1H), 4 77 (s, 2H), 4 04 (m, 1H), 3 54 (m, 1H), 3 0 (m, 2H), 2 21 (s, 3H)

Ejemplo 4

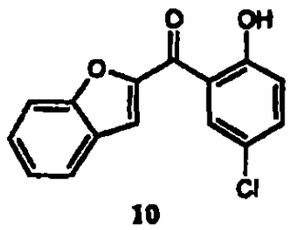
LIC. MANUEL M SUTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


C.P.C. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MEXICO DISTRITO FEDERAL



9

Paso A



10

El ácido 2-benzofurancarboxílico (2 51 g, 15 48 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml), DMF (4 gotas), y cloruro de oxalilo (1 5 ml, 2 18 g, 17 19 mmol) se utilizaron para preparar el cloruro ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento general V El cloruro ácido se utilizó inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2 16 g, 15 15 mmol), $AlCl_3$ (3 01 g, 22 57 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I El compuesto **10** se purificó por cromatografia instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 10

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

149


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4018
1015

como un sólido amarillo (2 39 g, 57%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 12 05 (s, 1H), 8 48 (d, J = 3Hz, 1H), 7 82 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 42 (t, J = 7 5 Hz, 1H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso B

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un condensador de reflujo y nitrógeno a demanda se colocaron fenol **10** (0 14 g, 0 51 mmol), 2'-cloroacetanıluro (0 10 g, 0 59 mmol), K_2CO_3 (0 50 g, 3 62 mmol) y acetona (10 ml) La mezcla se calentó à reflujo por 16 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a ta y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar **9** como un sólido blanco (0 12 g, 58%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 33 (s, 1H),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

159

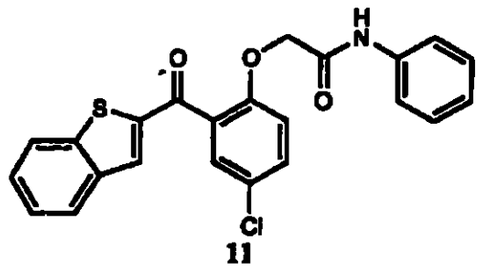

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1017
1016

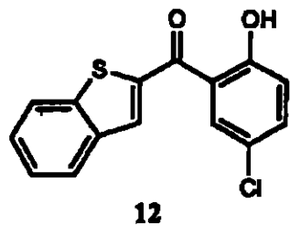
7 75 (m, 5H), 7 61 (m, 3H), 7 39 (m, 3H), 7 15 (m, 2H), 4 77 (s, 2H)

Ejemplo 5



11

Paso A



12

El ácido 2-benzotiofencarboxílico (2 51 g, 14 08 mmol), CH_2Cl_2 (35 ml), DMF (4 gotas), y cloruro de oxalilo (1 3 ml, 1 89 g, 14 9 mmol) se utilizaron para preparar el cloruro ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento general V Se utilizó cloruro ácido inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2 08 g, 14 59 mmol), $AlCl_3$ (3 15 g, 23 62 mmol) y CH_2Cl_2 (35 ml) de acuerdo con el procedimiento

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

160


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1020
1017

general I El compuesto **12** se purificó por cromatografía instantánea usando 1 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un sólido amarillo (2 25 g, 55%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 45 (s, 1H), 8 02 (m, 3H), 7 55 (m, 4H), 7 10 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso B

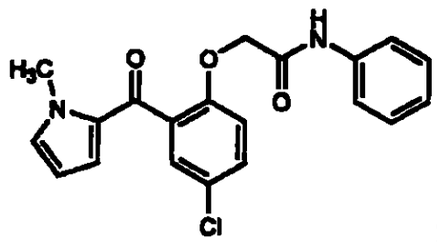
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un condensador de reflujo y nitrógeno a demanda se colocaron fenol **12** (0 22 g, 1 23 mmol), 2-cloroacetanıluro (0 22 g, 1 30 mmol), K_2CO_3 (1 46 g, 10 6 mmol) y acetona (25 ml) La mezcla se calentó a reflujo por 16 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa organica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar un sólido blanco

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

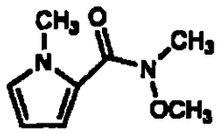
LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA No. 4 MEXICO, DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

(0 27 g, 52%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8 9 16 (s, 1H), 7 90 (t, J = 10 Hz, 2H), 7 82 (s, 1H), 7 64 (m, 2H), 7 53 (m, 2H), 7 42 (t, J = 8 Hz, 1H), 7 30 (t, J = 8 Hz, 2H), 7 10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7 04 (d, J = 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H)

Ejemplo 6



13



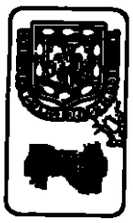
14

Paso A

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V, el ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (4 75 g, 37 96 mmol), CH_2Cl_2 (100 ml), DMF (0 5 ml) y cloruro de oxalilo (3 6 ml, 5 24 g, 41 27 mmol) En un matraz separado se colocaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4 45 g, 45 62 mmol), Et_3N (26 ml, 19 g, 187

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

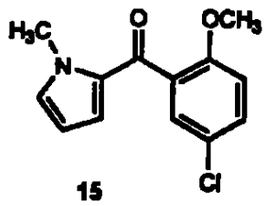

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1019
1022

mmol) y cloroformo (100 ml) La solución resultante se enfrió a 0°C y el cloruro ácido (en 20 ml de cloroformo) se agregó por goteo A la mezcla resultante se le permitió agitarse a 0°C por 1 hora adicional, después de este tiempo se le permitió calentarse a TA La mezcla se vertio entonces en un embudo separador que contiene cloroformo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, filtro y los solventes se removieron bajo presión reducida para producir un aceite cafe el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6 95 (m, 1H), 6 78 (m, 1H), 6 15 (m, 1H), 3 94 (s, 3H), 3 73 (s, 3H), 3 36 (s, 3H)

Paso B

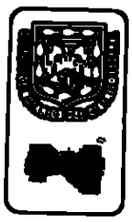


15

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda, se le

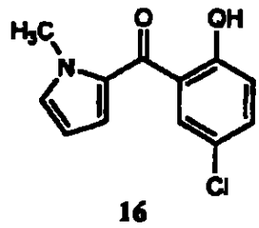
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1020

colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (5 97 g, 26 95 mmol) y THF (75 ml) La solucion resultante se enfrió a -78°C y n-butil litio (19 5 ml de una solución 1 6 M en hexano, 31 2 mmol) se agregó por medio de una jeringa A la solución resultante se le permitió agitarse a -78°C por 30 min y se le agregó con jeringa la amida **14** (4 2 g, 24 97 mmol en 15 ml de THF) A la mezcla se le permitió agitarse a -78°C por 30 min, después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por 30 min adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colecto y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para producir un aceite claro, viscoso, el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional



16

Paso C

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MUJERES AL MEXICO DISTRITO FEDERAL

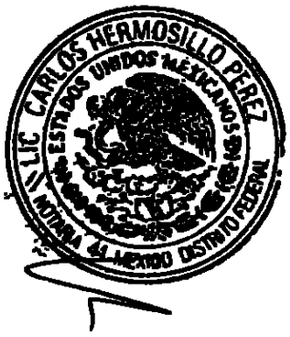


1024

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron **15** (2 19 g, 8 77 mmol) y CH_2Cl_2 (80 ml) La solución se enfrió a -78°C y se agregó por medio de una jeringa tribromuro de boro (43 ml de una solución 1 0M en CH_2Cl_2, 43 mmol) A la mezcla roja obscura resultante se le permitió calentarse y agitarse por 2 h Luego la mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo, proporcionando una mezcla de dos fases, a la cual se le permitió agitarse por 30 min Se vertió entonces en un embudo separador que contiene agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (1 56 g, 75%) el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 65 (s, 1H), 7 90 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 43 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 02 (m, 2H), 6 91 (m, 1H), 6 28 (m, 1H), 4 01 (s, 3H)

Paso D

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1022
1026

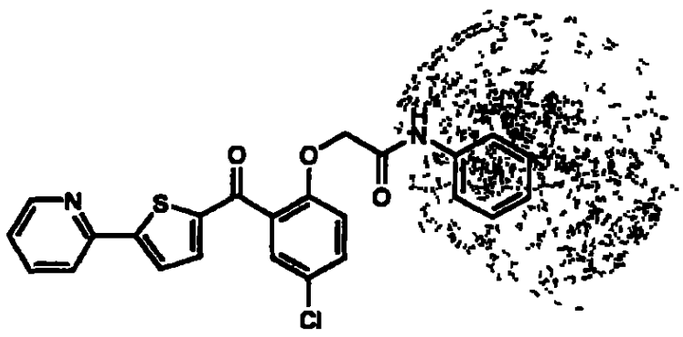
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un condensador de reflujo y nitrógeno a demanda se colocaron fenol **16** (0 15 g, 0 64 mmol) 2'-cloroacetoniluro (0 13 g, 0 78 mmol), K_2CO_3 (0 47 g, 3 39 mmol) y acetona (10 ml) La mezcla resultante se calentó a reflujo por 18 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a ta y se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo para proporcionar **13** como un sólido blanco (0 18 g, 77%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 69 (s, 1H), 7 81 (d, J = 9 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 47 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 7 38 (t, J = 6 Hz, 2H), 7 16 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 03 (m, 2H), 6 75 (m, 1H), 6 23 (m, 1H), 4 75 (s, 2H), 4 17 (s, 3H)

Ejemplo 7

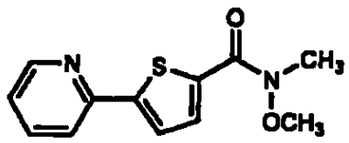
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MÉXICO DISTRITO FEDERAL

1023
1006



17



18

Paso A

El ácido 5-(2-piridil)tiofen-2-carboxílico (2 62 g, 12 77 mmol), cloruro de oxalilo (1 4 ml, 2 04 g, 16 05 mmol), DMF (0 25 ml) y CH_2Cl_2 (25 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V El cloruro ácido se utilizó inmediatamente en el paso siguiente sin purificación adicional En un matraz separado equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1 63 g, 16 71 mmol), Et_3N (9 ml, 6 53 g, 64 57 mmol) y CH_2Cl_2 (25 ml) La solución resultante se enfrió a 0°C, y el cloruro

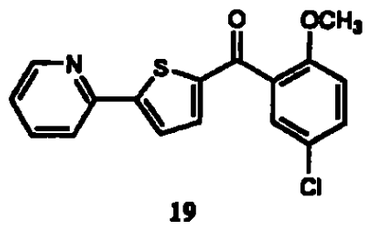
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 ATZCAPOTZALCO DISTRITO FEDERAL



1024
4077

ácido (en 10 ml de CH_2Cl_2) se agregó por goteo Cuando la adición se completó, a la mezcla se le permitió agitarse a 0°C por unos 30 min adicionales, y luego se le permitió calentarse a ta y se agitó por 1 h adicional La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida dejando un sólido blanco (2 69 g, 85%) El producto se utilizó en los pasos subsecuentes sin alguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 64 (d, J = 3 Hz, 1H), 8 00 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 75 (m, 2H), 7 60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 26 (m, 1H), 3 88 (s, 3H), 3 43 (s, 3H)



19

Paso B

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



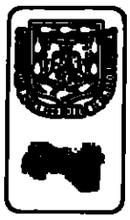

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1025
1078

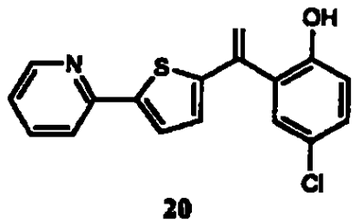
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (2 42 g, 10 93 mmol) y THF (35 ml) La solución se enfrió a -78°C y se agregó por jeringa n-butil litio (7 5 ml de una solución 1 6 M en hexano, 12 mmol) A la mezcla amarillenta resultante se le permitió agitarse a -78°C por 30 min, después de este tiempo se agregó lentamente la amida **18** (2 25 g, 9 06 mmol) en THF (10 ml) A la mezcla resultante se le permitió agitarse a -78°C por 30 min y se le permitió entonces calentarse a ta y se agitó por 1h adicional Luego la mezcla se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo (1 42 g, 48%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 66 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 64 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 45 (m, 2H), 7 30 (m, 2H), 6 18 (d, J = 6 Hz, 1H), 3 84 (s, 3H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL DISTRITO FEDERAL



1026
1029



20

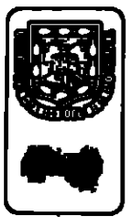
Paso C

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron cetona **19** (1 42 g, 4 31 mmol) y CH_2Cl_2 (70 ml) La mezcla se enfrió a -78°C y tribromuro de boro (20 ml de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 20 mmol) se agregó por medio de una jeringa A la mezcla roja obscura resultante se le permitió agitarse a -78°C por 1 h y se le permitió entonces calentarse a temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional La mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo y la mezcla de dos fases resultante se permitió agitar por 30 min La misma se vertió entonces en un embudo separador que contiene CH_2Cl_2 y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presion reducida para dar un sólido canela (1 32 g, 97%) ^1H NMR

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

170


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1027
1030

($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 55 (s, 1H), 8 70 (d, J = 6 Hz, 1H), 8 00 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 82 (m, 3H), 7 75 (d, J = 3Hz, 1H), 7 51 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 34 (m, 1H), 7 08 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso D

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron fenol **20** (0 13 g, 0 42 mmol), 2'-cloroacetanilluro (0 10 g, 0 57 mmol), K_2CO_3 (0 29 g, 2 09 mmol) y acetona (10 ml) La mezcla resultante se calentó a reflujo por 18 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a TA y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 65 35 hexano/acetato de etilo como eluyente para dar **17** como un sólido blanco (0 16 g, 85%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 34 (s, 1H), 8 70 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 80 (m, 3H), 7 68 (m, 3H), 7 55 (dd,

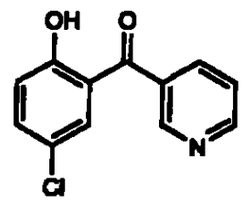
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL




CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

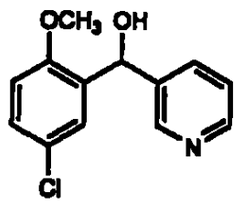
1028
1071

J = 9, 3 Hz, 1H), 7 35 (m, 4H), 7 14 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 07 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H)



21

Paso A



22

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (7 02 g, 31 69 mmol) y éter dietílico (Et_2O, 75 ml) La solución resultante se enfrió a -78°C y se agregó por jeringa n-butil litio (21 ml de una solución 1 6 M en hexano, 33 6 mmol) A la mezcla resultante se le permitió agitarse a -78°C por 15 min , después de este tiempo se agregó lentamente el 3-piridincarboxaldehído (3 73 g, 34 82 mmol) A la

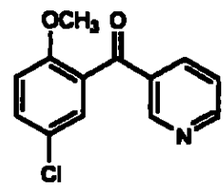
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL





1029
1032

solución resultante se le permitio agitarse a -78°C por 30 min después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por unos 30 min , adicionales La mezcla se vertió en un embudo separador que contiene Et_2O y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un aceite viscoso, claro (6 97 g, 88%) el cual se utilizó sin alguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 65 (s, 1H), 8 53 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 40 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 31 (m, 3H), 6 84 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 10 (s, 1H), 3 82 (s, 3H)



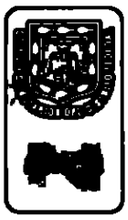
23

Paso B

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron alcohol **22** (6 97 g, 28 mmol), dióxido

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

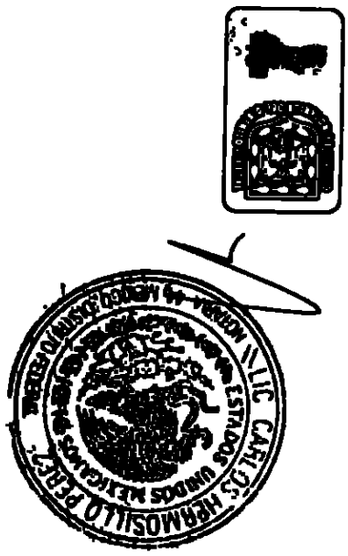


de manganeso (MnO_2, 20 27 g, 233 mmol) y $CHCl_3$ (200 ml) La suspensión resultante se calentó a reflujo por 1 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a TA La suspensión se filtró entonces a través de una almohadilla de celita, la cual se lavó con varias porciones de CH_2Cl_2 Los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un sólido canela (6 55 g, 95%) El sólido se utilizó en las reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 94 (d, J = 3 Hz, 1H), 8 81 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 8 19 (m, 1H), 7 49 (m, 2H), 6 98 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 74 (s, 3H)

Paso C

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron cetona **23** (6 55 g, 26 45 mmol) y CH_2Cl_2 (200 ml) La solución resultante se enfrió a -78°C y se agregó por medio de una jeringa tribromuro de boro (50 ml de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 50 mmol) A la solución resultante se le permitió agitarse a -78°C por 1 h, después de este tiempo se le permitió calentarse a

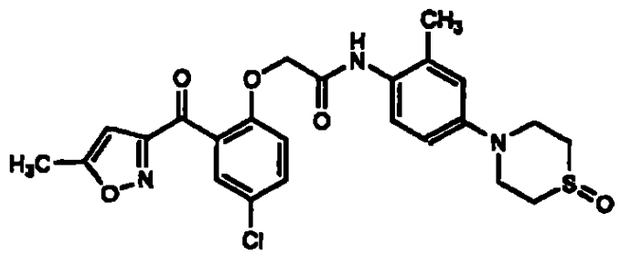
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



1039
1031

temperatura ambiente y se agitó por 30 min adicionales La mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo y el sistema de dos fases resultante se agitó por 30 min La misma se vertió entonces en un embudo separador que contiene agua y CH_2Cl_2 La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar **21** como un sólido amarillo (5 25 g, 85%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 77 (s, 1H), = 3 Hz, 1H), 8 90 (dd, J = 3, 1 5 Hz, 1H), 8 07 (m, 1H), 7 55 (m, 3H), 7 11 (m, 1H)

Ejemplo 9

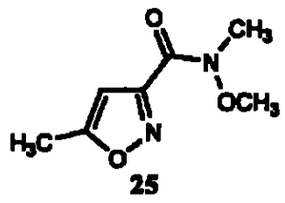


24

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1032
1035



25

Paso A

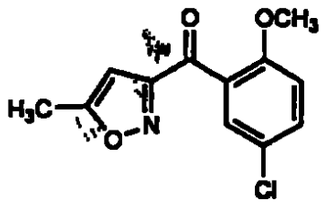
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda se colocaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7 79 g, 79 86 mmol), Et_3N (24 ml, 172 2 mmol) y $CHCl_3$ (150 ml) La solucion resultante se enfrio a 0°C y se agregó por goteo cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo (10 0 g, 68 70 mmol) en $CHCl_3$ (15 ml), después de lo cual a la solución resultante se le permitió agitarse a 0°C por 1h La mezcla se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colecto y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un aceite claro (10 53 g, 90%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6 92 (s, 1H), 3 75 (br s, 6 H), 2 44 (s, 3H)

LIC MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL





1033
1036



26

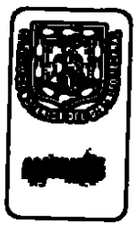
Paso B

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda se colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (5 02 g, 22 66 mmol) y Et_2O (150 ml) La solución se enfrio a -78°C y se agregó por medio de una jeringa n-butil litio (15 6 ml de una solución 1 6 M en hexano, 24 96 mmol) A la solución resultante se le permitió agitarse a -78°C por 15 min y luego se agregó lentamente amida **25** (4 03 g, 23 68 mmol) en Et_2O (20 ml), después de este periodo a la solución se le permitió agitarse a -78°C por 30 min Luego se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó por unas 2 h adicionales La mezcla se vertió entonces sobre agua enfriada con hielo y el sistema de dos fases se agitó por 30 min La misma se vertió en un embudo separador que contiene Et_2O y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

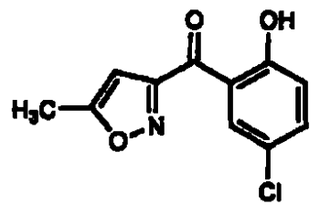
177


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1034
4037

salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (5 37 g, 94%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 51 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 42 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 6 92 (d, J = 6 Hz, 1H), 6 45 (s, 1H), 3 76 (s, 3H), 2 49 (s, 3H)



27

Paso C

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron cetona **26** (5 36 g, 21 30 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) La solución resultante se enfrió a -78°C y se agregó por medio de una jeringa tribromuro de boro (40 ml de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2) A la solución roja obscura resultante se le permitió agitarse a -78°C por 1 h, después de este tiempo se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó por 2 h adicionales Luego la mezcla se vertió

LIC MANUEL H SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

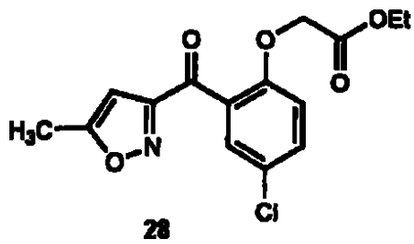



LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 39 DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1035
1038

cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo y el sistema de dos fases resultante se agitó por 30 min La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene Et_2O y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un sólido canela (5 44 g) el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

Paso D



28

Se utilizan de acuerdo con el procedimiento general II, fenol **27** (5 44 g peso crudo, 21 mmol), bromoacetato de etilo (2 3 ml, 20 74 mmol), K_2CO_3 (12 32 g, 89 14 mmol) y acetona (150 ml) El producto se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

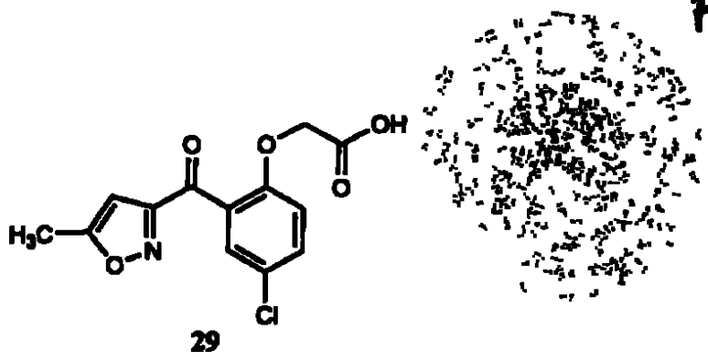
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

179

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1036
1099

Paso E



29

El éster **28** (21 mmol), THF (35 ml), EtOH (15 ml), agua (15 ml) y LiOH (2 04 g, 48 62 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III La trituración con hexano proporcionó **29** como una espuma blanca, la cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

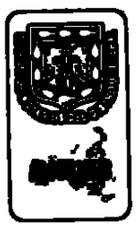
Paso F

El ácido **29** (0 215 g, 0 727 mmol), HOBt (0 112 g, 0 829 mmol), EDAC (0 198 g, 1 03 mmol), Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol), DMF (5 ml) y sulfóxido **399** (0 198 g, 0 884 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **24** como un sólido

LIC. MANUEL H SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

180

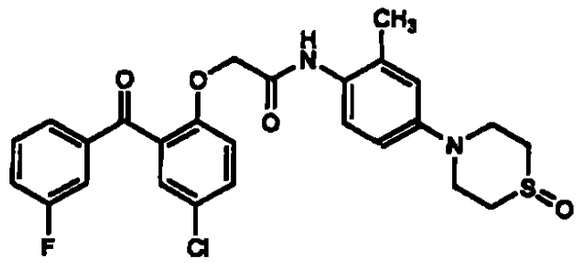

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



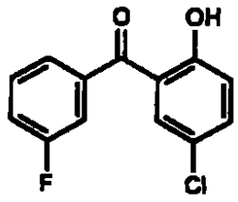
1037

canela (0 124 g, 34%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8 78 (s, 1H), 7 77 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 53-7 47 (m, 2H), 6 97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 49 (s, 1H), 4 69 (s, 2H), 3 98-3 92 (m, 2H), 3 53 (m, 2H), 2 94-2 84 (m, 4H), 2 18 (s, 3H), 1 55 (s, 3H)

Ejemplo 10



30



31

Paso A

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I, el 4-cloroanisol (4 06 g, 28 47 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoilo (4 53

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

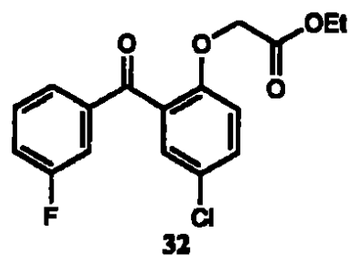



LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
MOLINO NEGRO OSUNA FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1044
1038

g, 28 57 mmol), $AlCl_3$ (6 23 g, 46 72 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar él **31** como un sólido amarillo (2 60 g, 36%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 80 (s, 1H), 7 50 (m, 6H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso B



32

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II, el fenol **31** (2 60 g, 10 37 mmol), bromoacetato de etilo (1 3 ml, 11 72 mmol), K_2CO_3 (7 15 g, 51 73 mmol), y acetona (80 ml) El producto se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

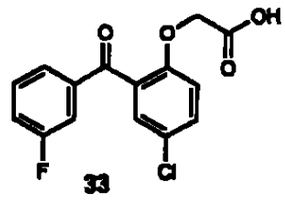
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44 HERMOSILLO, SONORA, MEXICO

1039

Paso C



33

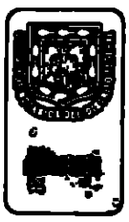
El éster **32** (10 mmol), THF (30 ml), EtOH (10 ml), agua (10 ml) y LiOH (1 02 g, 24 31 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III para dar **33** como un sólido blanco (3 01 g, 98%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 71-7 38 (m, 6H), 6 91 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 26 (s, 2H)

Paso D

El ácido **33** (0 22 g, 0 71 mmol), HOBt (0 115 g, 0 851 mmol), EDAC (0 205 g, 1 07 mmol) Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol), DMF (5 ml) y sulfóxido **399** (0 185 g, 0 826 mmol) se usaron de acuerdo con el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **30** como un sólido blanco (0 05 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8 21 (s, 1H), 7 58-7 38 (m,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

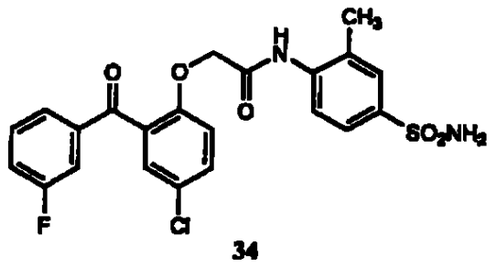

LIC. CARLOS HERMOSILLO PRIET
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1040
4043

6H), 7 28 (m, 1H), 7 01 (d, J = 8 Hz, 1H), 6 76 (m, 2H), 4 66 (s, 2H), 3 98-3 91 (m, 2H), 3 53 (m, 2H), 2 91-2 83 (m, 4H), 1 54 (s, 3H)

Ejemplo 11



34

El ácido carboxílico **33** (0 224 g, 0 726 mmol), cloruro de oxalilo (0 2 ml, 2 29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0 158 g, 0 848 mmol), Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol) y acetonitrilo (CH_3CN, 8 ml) La mezcla se enfrió a 0°C y el cloruro ácido (en 2 ml de CH_3CN) se agregó por goteo durante varios minutos A la mezcla resultante se le permitió agitarse a 0°C por 30 min , después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por 5 h adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

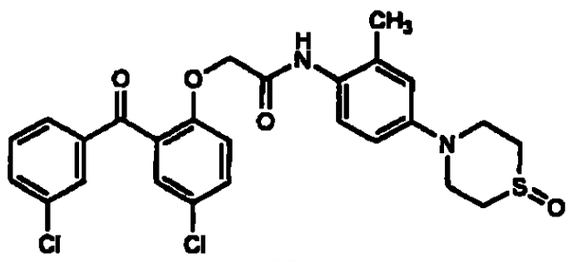

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1041

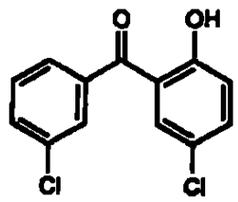
separador que contiene acetato de etilo y agua. La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **34** como un sólido blanco (0 117 g, 34%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 39 (s, 1H), 7 71-7 52 (m, 9H), 731-7 27 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2 21 (s, 3H)

Ejemplo 12



35

Paso A



36

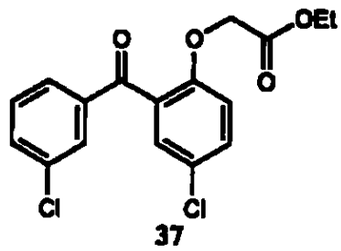
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1042
1045

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I, el 4-cloroanisol (4 02 g, 28 19 mmol), cloruro de 3-clorobenzoílo (3 8 ml, 4 94 g, 28 22 mmol), $AlCl_3$ (5 62 g, 42 15 mmol) y CH_2Cl_2 (75 ml) El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el **36** como un sólido amarillo (5 35 g, 71%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1 72 (s, 1H), 7 64 (s, 1H), 7 58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 53-7 44 (m, 4H), 7 03 (d, J = 12 Hz, 1H)



37

Paso B

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II, el fenol **36** (5 35 g, 20 03 mmol), bromoacetato de etilo (2 5 ml, 22 54 mmol), K_2CO_3 (12 91 g, 93 41 mmol), y acetona (125 ml) El producto se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

LIC. MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

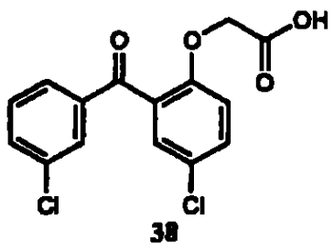
186


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1043
4046

Paso C



38

El éster **37** (20 mmol), THF (60 ml), EtOH (15 ml), agua (15 ml) y LiOH (2 09 g, 49 81 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III El producto se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

Paso D

El ácido carboxílico **38** (0 29 g, 0 892 mmol), sulfóxido **399** (0 24 g, 1 07 mmol), EDAC (0 261 g, 1 36 mmol), HOBt (0 142 g, 1 05 mmol) y DMF (7 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general IV, con excepción de que no se usó Et_3N El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 97 3 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **35** como un sólido canela (0 34 g, 72%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 21 (s, 1H), 7 86 (d, J = 3

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

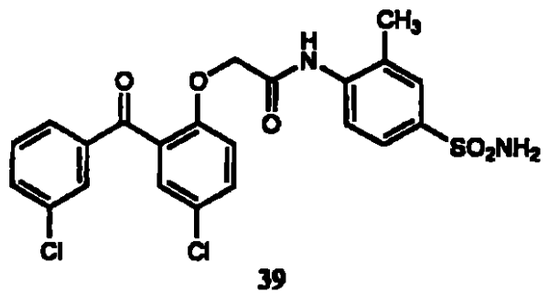
187

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1044
4047

Hz, 1H), 7 72 (d, J= 6Hz, 1H), 7 60-7 43 (m, 4H), 7 07 (d, J = 9 Hz, 2H), 6 85-6 82 (m, 3H) 4 72 (s, 2H), 4 06-3 98 (m, 2H), 3 62-3 55 (m, 2H), 3 00-2 90 (m, 4H), 2 18 (s, 3H)

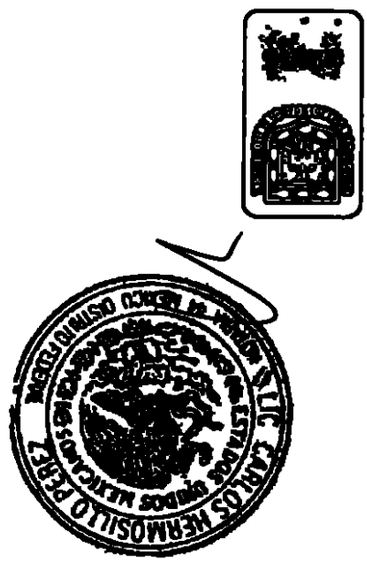
Ejemplo 13



39

El ácido carboxílico **38** (0 229 g, 0 704 mmol), cloruro de oxalilo (0 2 ml, 2 29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0 156 g, 0 838 mmol), Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol) y CH_3CN (8 ml) El cloruro ácido (en 2 ml de CH_3CN) se agregó por goteo durante varios minutos A la solución resultante se le permitio agitarse a 0°C por 30 min , después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por 5 h adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo

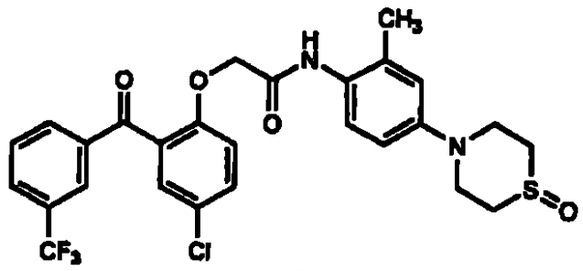
LIC MANJEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



1045
1048

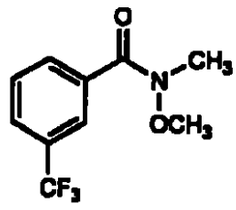
separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **39** como un sólido blanco (0 110 g, 32%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 39 (s, 1H), 7 82-7 53 (m, 9H), 7 30 (m, 3H), 4 84 (s, 2h), 2 20 (s, 3H)

Ejemplo 14



40

Paso A



41

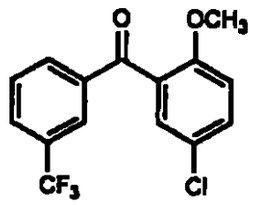
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1046

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda, se colocaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3 16 g, 32 40 mmol), Et_3N (9 ml, 64 57 mmol), y $CHCl_3$ (85 ml) La solución se enfrió a 0°C y cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (4 ml, 5 53 g, 26 52 mmol) se agregaron por goteo durante varios minutos A la solucion resultante se le permitió agitarse a 0°C por 30 min, después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por unos 30 minutos adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colecto y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar un aceite claro el cual se usó sin alguna purificación adicional

Paso B



42

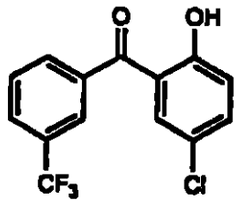
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1047
1050

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda, se colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (5 23 g, 23 61 mmol) y Et_2O (100 ml) La solución se enfrió a -78°C y se agregó por goteo n-butil litio (17 ml de una solución 1 6 M en hexano, 27 2 mmol) A la mezcla resultante se le permitió agitarse a -78°C por 15 min, después de este tiempo se agregó por goteo la amida **41** (5 56 g, 23 84 mmol) A la mezcla se le permitió agitarse a -78°C por 30 min, después de este tiempo se le permitió calentarse a TA y se agitó por 2 h adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite amarillo, el cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional



43

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

4051
1048

Paso C

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y nitrógeno a demanda se colocaron **42** (23 mmol) y CH_2Cl_2 (150 ml) La solución se enfrió a -78°C y se agregó por goteo durante varios minutos tribromuro de boro (35 ml de una solución 0 1 M en CH_2Cl_2, 35 mmol) A la mezcla obscura resultante se le permitió agitarse a -78°C por 30 min, después de este tiempo se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó por 1h adicional La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo y la mezcla de dos fases se agitó por 30 min La misma se vertió en un embudo separador que contiene CH_2Cl_2 y agua La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (5 04 g, 73%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 76 (s, 1H), 8 25-7 84 (m, 3H), 7 73 (t, J = 9 Hz, 1H), 7 56-7 52 (m, 2H), 7 12 (d, J = 9Hz, 1H)

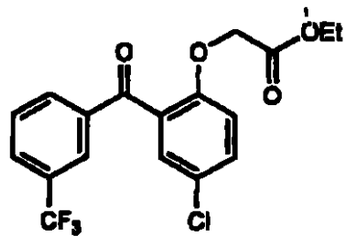
Paso D

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

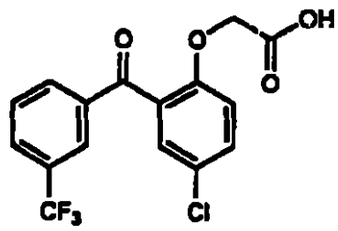
1049
1052



44

El fenol **43** (5 04 g, 16 76 mmol), bromoacetato de etilo (2 1 ml, 18 94 mmol), K_2CO_3 (9 01 g, 65 19 mmol) y acetona (100 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general II La remoción de los solventes bajo presión reducida produjo **44** como un aceite (6 28 g, peso crudo), el cual se utilizó en las reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

Paso E



45

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV, el éster **44** (6 28 g, peso crudo, 16 24 mmol), THF (50 ml), agua (25

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1050
4053

ml) y EtOH (25 ml) La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó el ácido 45 como un sólido blanco (2 81 g, 48%), el cuál se utilizó sin alguna purificación adicional

Paso F

El ácido carboxílico **45** (0 208 g, 0 58 mmol), sulfóxido 399 (0 152 g, 0 679 mmol), EDAC (0 19 g, 0 991 mmol), HOBt (0 103 g, 0 76 mmol) y DMF (5 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH para proporcionar 40 como un sólido blanquecino (0 23 g, 70%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 19 (d, J = 9 Hz, 2H), 8 01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 66 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 83 (m, 3H), 4 72 (s, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 62-3 54 (m, 2H), 3 0-2 89 (m, 4H), 2 16 (s, 3H)

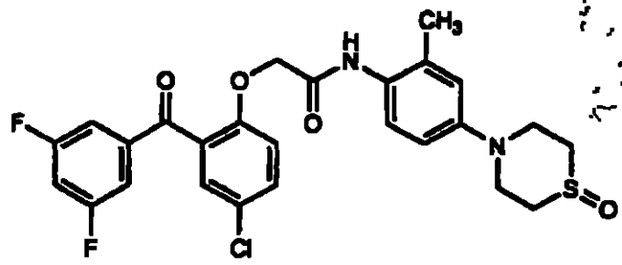
Ejemplo 15

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

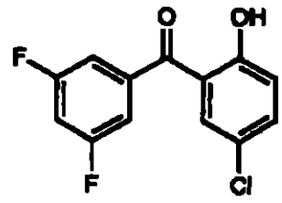

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1051
1054



46



47

Paso A

El 4-cloroanisol (4 12 g, 28 89 mmol), cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (5 0 g, 28 3 mmol), $AlCl_3$ (5 65 g, 42 37 mmol) y CH_2Cl_2 (75 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un sólido amarillo (2 72 g, 36%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 64 (s, 1H), 7 54 (m, 2H), 7 23 (m, 2H), 7 11 (m, 2H)

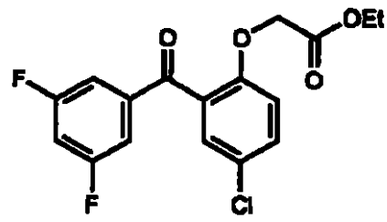
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1052
4055

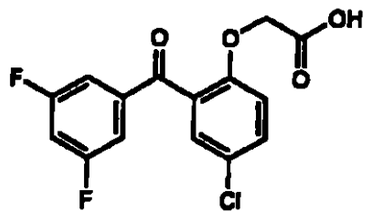
Paso B



48

El fenol **47** (2 72 g, 10 13 mmol), bromoacetato de etilo (1 3 ml, 11 7 mmol), K_2CO_3 (5 28 g, 38 2 mmol) y acetona (100 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó 48 como un aceite claro (3 8 g, peso crudo) que se utilizó sin alguna purificación adicional

Paso C



49

El éster **48** (10 mmol), THF (50 ml), agua (25 ml) y EtOH (25 ml) se usaron de acuerdo con

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES—ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 32 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1053
4056

el procedimiento general III La remoción de los solventes bajo presión reducida dio 49 como un sólido blanco, el cual se utilizo en las reacciones subsecuentes sin alguna purificación adicional

Paso D

El ácido carboxílico **49** (0 20 g, 0 612 mmol), sulfóxido 399 (0 167 g, 1 22 mmol), EDAC (0 23 g, 1 2 mmol), HOBt (0 106 g, 0 784 mmol) y DMF (5 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV, con la excepción de que no se utilizó Et_3N El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente, seguido por trituración con Et_2O, se proporcionó **46** como un sólido blancuzco (0 24 g, 74%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 29 (s, 1H), 7 61-7 54 (m, 2H), 7 42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 38 (m, 1H), 7 08 (m, 2H), 6 85 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 4 73 (, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 62-3 55 (m, 2H), 2 94-2 89 (m, 4H), 2 21 (s, 3H)

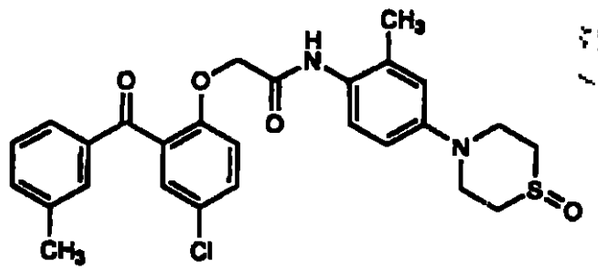
LIC. MANUEL M. COTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL

197

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. 14 DEL D.F.

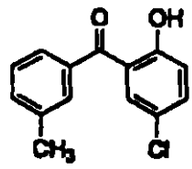
1054
1057

Ejemplo 16



50

Paso A



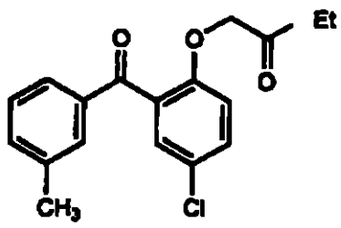
El 4-cloroanisol (4 16 g, 29 17 mmol), cloruro de 3-metilbenzoilo (4 42 g, 28 59 mmol), $AlCl_3$ (6 12 g, 45 9 mmol) y CH_2Cl_2 (150 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 50 como un sólido amarillo (1 54 g, 22%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11 91 (s, 1H), 7 54 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 47-7 39 (m, 5H), 7 02 (d, J = 8 Hz, 1H), 2 44 (s, 3H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

198

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

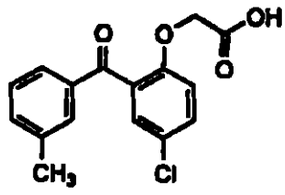
1055
1058



51

Paso B

El fenol **50** (1 54 g, 6 24 mmol), bromoacetato de etilo (0 8 ml, 7 21 mmol), K_2CO_3 (3 15 g, 22 79 mmol) y acetona (35 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó 51 como un aceite claro que se utilizó sin alguna purificación adicional



52

Paso C

El éster **51** (6 3 mmol), hidróxido de litio (0 700 g, 16 68 mmol), THF (20 ml), agua

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1059/1056

(10 ml) y EtOH (10 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general III La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó **52** como un sólido blanco (1 82 g, 96%) el cual se utilizó sin alguna purificación adicional

Paso D

El ácido carboxílico **52** (0 21 g, 0 70 mmol), sulfóxido 399 (0 19 g, 0 853 mmol), EDAC (0 212 g, 1 11 mmol), HOBt (0 121 g, 0 895 mmol) y DMF (5 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV, con la excepción de que no se utilizó Et_3N El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **50** como un sólido blancuzco (0 09 g, 25%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 13 (s, 1H), 7 69-7 30 (m, 8H), 7 04 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 81 (m, 3H), 4 69 (s, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 60-3 51 (m, 2H), 2 93-2 85 (m, 4H), 2 38 (s, 3H), 2 14 (s, 3H)

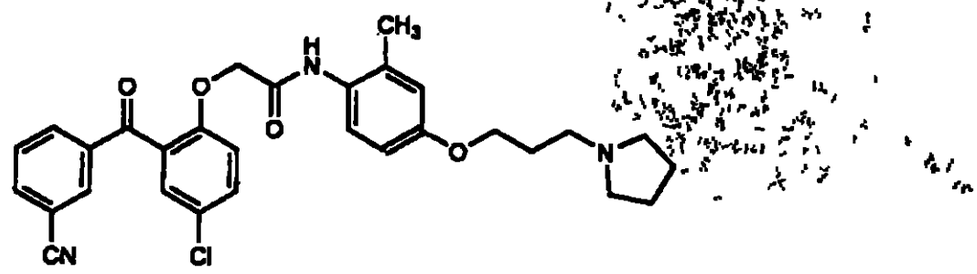
Ejemplo 17

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

200

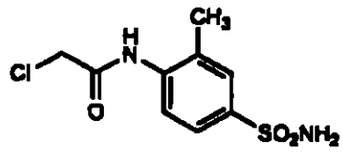
LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1057
1060



53

El ácido carboxílico **129** (0 316 g, 1 00 mmol), amina **143** (0 241 g, 1 03 mmol), EDAC (0 251 g, 1 31 mmol), HOBt (0 167 g, 1 24 mmol) y DMF (5 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV, con la excepción que no se utilizó Et_3N El producto se purificó



54

por cromatografía instantánea usando 9 1 $CHCl_3/CH_3OH$ como eluyente para proporcionar **53** como un polvo canela (0 082 g, 15%)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 211
MEXICO DISTRITO FEDERAL

1058
1061

En un matraz de fondo redondo se colocaron anilina **466** (0 246 g, 1 32 mmol), Et_3N (0 9 ml, 0 65 g, 6 5 mmol), $CHCl_3$ (5 ml) y CH_3CN (5 ml) La mezcla resultante se enfrió a 0°C y cloruro de 2-cloroacetilo (0 2 ml, 2 51 mmol) se agregó por goteo durante varios minutos A la mezcla se le permitió agitarse a 0°C por 30 minutos y se le permitió entonces calentarse a temperatura ambiente y se agitó por unos 30 minutos adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene H_2O y acetato de etilo La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un aceite verde, obscuro Varias porciones de hexano se adicionaron y se removieron consecutivamente bajo presión reducida para dar **54** como un sólido verde, el cual se utilizó sin alguna purificación adicional ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 84 (s, D 1H), 7 69 (m, 3H), 7 31 (s, 2H), 4 38 (s, 2H), 2 31 (s, 3H)

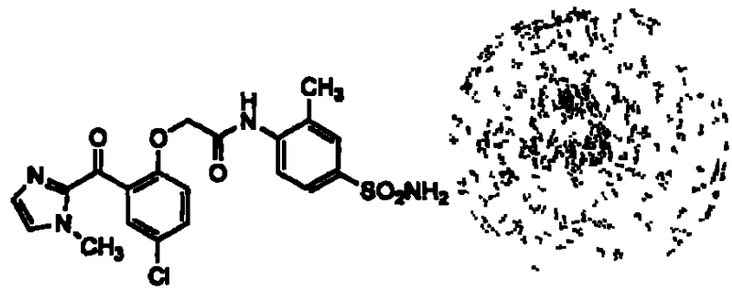
Ejemplo 18

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4062/1059



55

En un matraz de fondo redondo se colocaron amina **54** (0 16 g, 0 61 mmol), fenol 185 (0 14 g, 0 60 mmol), K_2CO_3 (0 66 g, 4 8 mmol) y acetona (10 ml) A la mezcla resultante se le permitio calentarse a reflujo y se agitó durante la noche A la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se vertio en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH para proporcionar **55** como un sólido blancuzco (0 02 g, 7%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 74 (s, 1H), 7 63-7 53 (m, 4H), 7 26-7 19 (m, 4H), 6 97 (s, 2H), 4 81 (s, 2H), 3 99 (s, 3H), 2 08 (s, 3H)

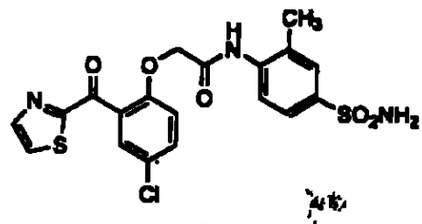
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1060
~~1063~~

Ejemplo 19



56

En un matraz de fondo redondo fueron colocados amina **54** (0 16 g, 0 62 mmol), K_2CO_3 (0 51 g, 3 7 mmol), fenol **4** (0 22, 0 90 mmol) y acetona (5 mL) El mismo procedimiento se siguió como en el Ejemplo 55 El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 97 3 de $CHCl_3/CH_3OH$ para proporcionar el **56** como un sólido color canela (0 03 g, 10%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 39 (s, 1H), 8 33 (d, J = 3 Hz, 1H), 8 16 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 83-7 64 (m, 5H), 7 39-7 30 (m, 3H), 4 86 (s, 2H), 2 23 (s, 3H)

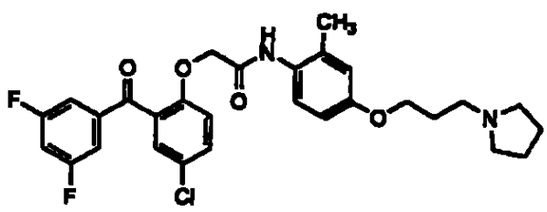
Ejemplo 20

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA PUBLICA No. 1
IMPERIO, DISTRITO FEDERAL



1061



57

Se utilizaron ácido **49** (0 351 g, 1 07 mmol), amina **143** (0 253 g, 1 08 mmol), EDAC (0 341 g, 1 78 mmol), HOBt (0 193 g, 1 43 mmol) y DMF (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV, con la excepción de que ningún Et_3N fue usado El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9 1 de $CHCl_3/CH_3OH$ para proporcionar un sólido color canela (0 09 g, 15%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 19 (s, 1H), 7 49 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 42 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 33 (d, J = 3 Hz, H), 7 27 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 19 (m, 1H), 7 01-6 96 (m, 2H), 6 65-6 63 (m, 2H), 4 62 (s, 2H), 4 00-3 96 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 76 (m, 2H), 3 23-3 15 (m, 2h), 2 75 (m, 2H), 2 39-2 12 (m, 6H), 2 09 (s, 3H)

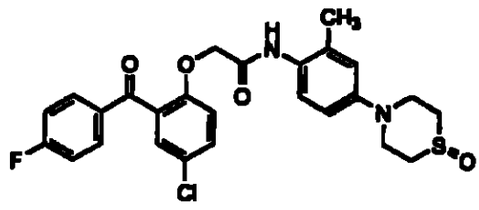
Ejemplo 21

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

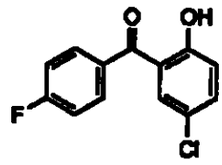

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1062
4065



58



59

Paso A

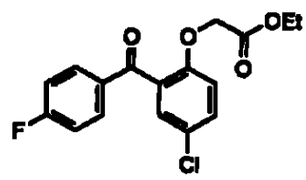
Se utilizaron cloruro de 4-fluorobenzoilo (3 2 mL, 27 08 mmol), 4-cloroanisol (3 98 g, 27 91 mmol), cloruro de aluminio (5 78 g, 43 34 mmol) y diclorometano (120 mL) de acuerdo al procedimiento general I El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el **59** como un sólido amarillo (3 48 g, 51%)

Paso B

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESP



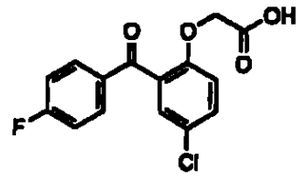

CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



60

Se utilizaron fenol **59** (3 48 g, 13 88 mmol), bromoacetato de etilo (1 7 mL, 15 32 mmol), K_2CO_3 (7 74 g, 56 0 mmol) y acetona de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **60** como un sólido blanco, el cual se lavó con varias porciones de éter, se secó in vacuo y se usó en las reacciones subsecuentes sin ninguna purificación adicional

Paso C



61

Se utilizaron éster **60** (4 7 g, 13 9 mmol), hidróxido de litio (1 45 g, 34 56 mmol), agua (20 mL), THF (40 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III para

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. MEXICO DISTRITO FEDERAL

1064

producir el **61** como un aceite claro, viscoso El éter se adicionó al aceite causando un sólido blanco para formarse, el cual se filtró y secó para proporcionar el 61 como un sólido blanco, el cual se usó sin ninguna purificación adicional

Paso D

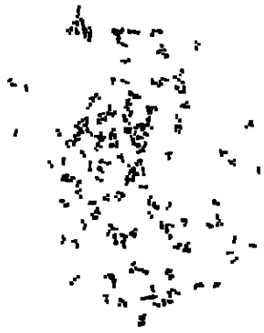
Se utilizaron ácido carboxílico **61** (0 237 g, 0 786 mmol), sulfóxido 399 (0 198 g, 0 88 mmol), EDAC (0 285 g, 1 49 mmol), HOBt (0 131 g, 0 97 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 95 5 de CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar el **58** como un sólido color canela (0 280 g, 71%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8 95 (s, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 66 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 49 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 36 (t, J = 6 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 84 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 3 75 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 2 91 (m, 2H), 2 71 (m, 2H), 2 03 (s, 3H)

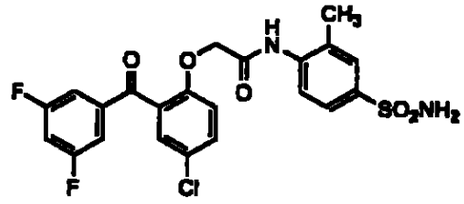
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



1065
~~1068~~

Ejemplo 22





62

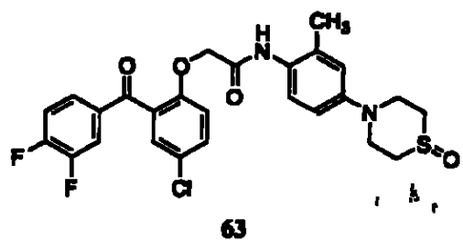
Se utilizaron acido carboxílico **49** (0 123 g, 0 377 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (2 gotas) y cloroformo (5 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V El cloruro ácido, sulfonamida **466** (0 07 g, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (0 13 g, 1 55 mmol), agua (1 mL) y acetona (5 mL) fueron usados de acuerdo al procedimiento general VI para producir el 62 como un sólido color canela (0 07 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 46 (s, 1H), 7 68-7 45 (m, 8H), 7 28 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2 21 (s, 3H)

Ejemplo 23

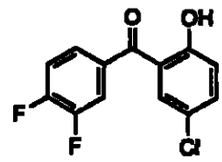
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL EXCMO. DISTRITO FEDERAL

1066
1069



63



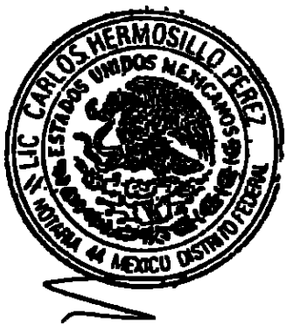
64

Paso A

Se utilizaron cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (5 01 g, 28 37 mmol), 4-cloroanisol (4 04 g, 28 33 mmol), cloruro de aluminio (5 61 g, 42 07 mmol) y diclorometano (100 mL) de acuerdo al procedimiento general I El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el **64** como un sólido amarillo (2 65 g, 35%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 64 (s, 1H), 7 64-7 30 (m, 5H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H)

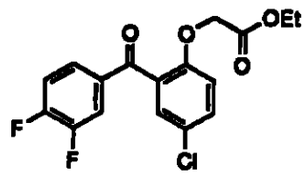
Paso B

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



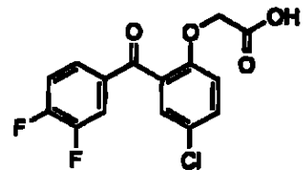
1067
1070



65

Se utilizaron fenol **64** (2 65 g, 9 86 mmol), bromoacetato de etilo (1 20 mL, 10 82 mmol), K_2CO_3 (5 37 g, 38 85 mmol) y acetona (35 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el 65 como un sólido blanco (3 39 g, 96%) que se usó sin ninguna purificación adicional

Paso C



66

Se utilizaron éster **65** (3 39 g, 9 56 mmol), hidróxido de litio (0 80 g, 19 07 mmol), agua (20 mL), THF (40 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III para

MANUEL M. SOTO
Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL



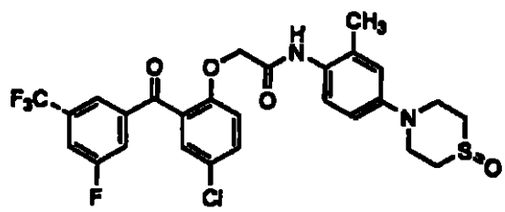

CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

proporcionar el **66** como un sólido blanco el cual se usó sin ninguna purificación adicional

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **66** (0 146 g, 0 447 mmol), sulfóxido **399** (0 096 g, 0 429 mmol), EDAC (0 183 g, 0 955 mmol), HOBt (0 077 g, 0 569 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar el **63** como un sólido color canela (0 150 g, 63%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 35 (s, 1H), 7 79-7 56 (m, 3H), 7 41 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 32 (m, 2H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 87 (br s, 1H), 4 73 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 3 02 (m, 4H), 1 62 (s, 3H)

Ejemplo 24



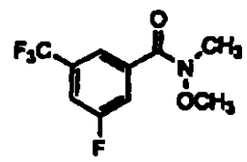
67

MANUEL M SJTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MOLINA 44 16800 DISTRITO FEDERAL

1069
1072



68

Paso A

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda fueron colocados clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2 80 g, 28 7 mmol), Et_3N (9 0 mL, 64 57 mmol) y $CHCl_3$ (50 mL) La solucion se enfrió a 0°C y se adicionó por goteo cloruro de 3-trifluorometil-5-fluorobenzoilo (5 0 g, 22 07 mmol) sobre varios minutos La solución resultante se dejó agitar a 0°C por 30 min, después de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unos 30 min La mezcla luego se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida para proporcionar el **68** como un aceite claro el cual se usó sin ninguna purificación

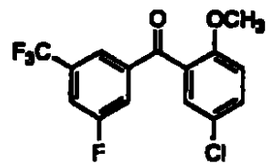
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1070 1073

adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 6 7 83 (s, 1H), 7 65 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 46 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 59 (s, 3H), 3 42 (s, 3H)



69

Paso B

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda fueron colocados 2-bromo-4-cloroanisol (4 05 g, 18 29 mmol) y Et_2O (75 mL) La solución se enfrió a -78°C y se adicionó por goteo n-butillitio (13 mL de una solución 1 6 M en hexano, 20 8 mmol) La mezcla resultante se dejó agitar a -78°C por 15 min, después de este tiempo se adicionó por goteo la amida **68** (5 04 g, 20 07 mmol) La mezcla se dejó agitar a -78°C por 30 min, después de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 h adicionales Luego la mezcla se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y

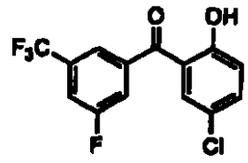
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida produciendo el **69** como un sólido amarillo (6 14 g, 92%), el cual se usó en las reacciones subsecuentes sin ninguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 84 (s, 1H), 7 68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 58-7 51 (m, 2H), 7 44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 00 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 74 (s, 3H)

Paso C



70

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda fueron colocados **69** (6 14 g, 18 46 mmol) y CH_2Cl (100 mL) La solución se enfrió a -78°C y se adicionó por goteo tribromuro de boro (50 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 50 mmol) sobre varios minutos La mezcla obscura resultante se dejó agitar a -78°C por 30 min, después de este

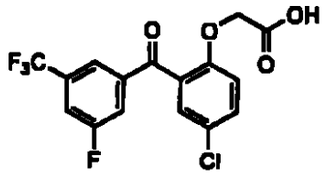
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA
DISTRITO FEDERAL



4075
1072

tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por 1 h adicional La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo y la mezcla con dos fases se agitó por 30 min Luego esta se vertió en un embudo de separación que contiene CH_2Cl_2 y agua La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida para producir el **70** como un sólido amarillo (5 68 g, 96%), el cual se usó sin ninguna purificación adicional ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 61 (s, 1H), 7 77 (s, 1H), 7 65-7 54 (m, 3H), 7 47 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 12 (d, J = 9 Hz, 1H)



71

Paso D

Se utilizaron fenol **70** (5 68 g, 17 83 mmol), bromoacetato de etilo (2 mL, 18 03 mmol), K_2CO_3 (9 61 g, 69 53 mmol) y acetona (35 mL) de acuerdo al procedimiento general para

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

216


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44, MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1073
~~4076~~

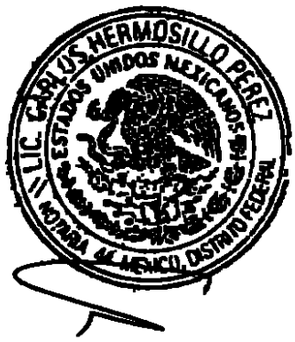
proporcionar el éster como un aceite amarillo viscoso el cual se usó sin ninguna purificación adicional Se utilizaron éster (6 83 g, 16 88 mmol), hidróxido de litio (1 42 g, 33 84 mmol), agua (20 mL), THF (50 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III El producto se lavó con varias porciones de éter para proporcionar el **71** como un sólido blanco que se usó sin ninguna purificación adicional

Paso E

Se utilizaron ácido carboxílico **71** (0 168 g, 0 445 mmol), sulfóxido **399** (0 098 g, 0 438 mmol), EDAC (0 211 g, 1 10 mmol), HOBt (0 076 g, 0 562 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 95 5 de CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar el **67** como un sólido blanco (0 18 g, 69%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 26 (s, 1H), 7 92 (s, 1H), 7 73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7 64-7 59 (m, 3H), 7 44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 90 (m, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 03 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 3 02 (m, 4H), 2 21 (s, 3H)

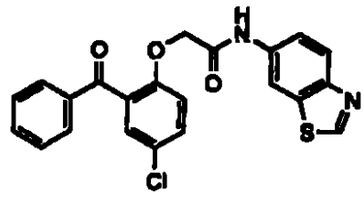
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

217


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 38 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



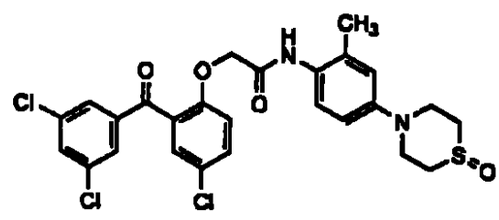
1077
1074



72

Ejemplo 25

Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0 195 g, 0 65 mmol), 6-aminobenztiazol (Lancaster, 0 105 g, 0 70 mmol), EDAC (0 23 g, 1 20 mmol), HOBt (0 105 g, 0 78 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV, con la excepción que no se usó Et_3N El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1 de hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el **72** como un sólido blanco (0 24 g, 87%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 51 (s, 1H), 8 92 (s, 1H), 8 64 (s, 1H), 8 08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 67-7 63 (m, 2H), 7 55-7 50 (m, 3H), 7 42 (s, 1H), 7 04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 43 (s, 2H)



73

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

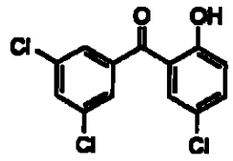

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1075

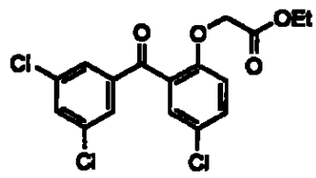
Ejemplo 26

Paso A



74

Se utilizaron cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (5 0 g, 23 87 mmol), 4-cloroanisol (3 40 g, 23 84 mmol), cloruro de aluminio (5 56 g, 41 70 mmol) y diclorometano (100 mL) de acuerdo al procedimiento general I El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexano/diclorometano para proporcionar el **74** como un sólido amarillo (1 18 g, 16%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 62 (s, 1H), 7 65 (s, 1H), 7 56-7 49 (m, 4H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H)



75

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

219


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MATRICULA DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL

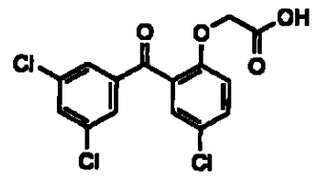


1079/076

Paso B

Se utilizaron fenol **74** (1 18 g, 3 91 mmol), bromoacetato de etilo (0 6 mL, 5 41 mmol), K_2CO_3 (2 66 g, 19 25 mmol) y acetona (15 mL) de acuerdo al procedimiento general II para producir el **75** como un aceite amarillo, viscoso, el cual se usó sin ninguna purificación adicional

Paso C



76

Se utilizaron éster **75** (3 9 mmol), hidróxido de litio (0 396 g, 9 44 mmol), agua (10 mL), THF (40 mL) y EtOH (10 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el 76 como un sólido blanco, el cual se lavó con hexano y se secó in vacuo (1 32 g, 94%)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

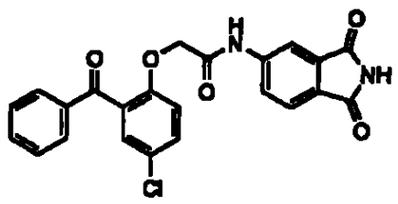



LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1077
1080

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **76** (0 128 g, 0 356 mmol), sulfóxido 399 (0 076 g, 0 339 mmol), EDAC (0 114 g, 0 595 mmol), HOBt (0 057 g, 0 422 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 cloroformo/metanol como eluyente para producir el **73** como un sólido blanco (0 125 g, 65%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 20 (s, 1H), 7 70 (s, 1H), 7 62-7 59 (m, 2H), 7 42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 08 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 86 (br s, 2H), 4 72 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 3 62-3 55 (m, 2H), 3 06-2 92 (m, 4H), 2 21 (s, 3H)



77

Ejemplo 27

Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0 125 g, 0 417 mmol), 3-aminoftalimida (TCI, 0 062 g, 0 382 mmol), EDAC (0 132 g, 0 689

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

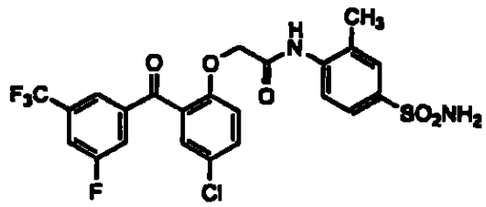



CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

,078
1084

mmol), HOBt (0 063 g, 0 467 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 cloroformo/metanol para producir el **77** como un sólido blanco (0 038 g, 22%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10 10 (s, 1H), 8 39 (s, 1H), 8 25 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 97 (d, J = 9 Hz, 2H), 7 80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 73 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 63-7 56 (m, 4H), 7 48 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 10 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

Ejemplo 28



78

Se utilizaron ácido carboxílico **71** (11 24 g, 29 84 mmol), cloruro de oxalilo (3 9 mL, 44 71 mmol), DMF (5 mL) y cloroformo (250 mL) de acuerdo al procedimiento general V para preparar el cloruro ácido, el cual se usó sin

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

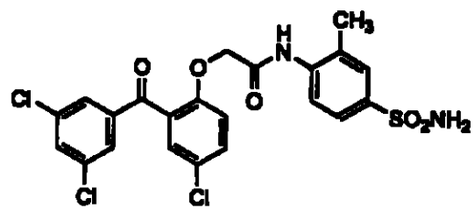

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1079
1087

purificación adicional Se utilizaron cloruro ácido, sulfonamida **466** (5 12 g, 21 19 mmol), $NaHCO_3$ (11 12 g, 132 mmol), acetona (300 mL) y agua (10 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cristalización a partir de una mezcla de acetonitrilo/agua para proporcionar el **78** como un sólido blanco (9 01 g, 60%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 47 (s, 1H), 8 05 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 93-7 90 (m, 2H), 7 73-7 50 (m, 5H), 7 30-7 26 (m, 3H), 4 84 (s, 2H), 2 19 (s, 3H) Análisis Calculado para $C_{23}H_{17}ClF_4N_2O_5S$ C, 50 70, H, 3 14, N, 5 14 Encontrado C, 50 75, H, 3 10, N, 5 21

Ejemplo 29



79

Se utilizaron ácido carboxílico **76** (0 157 g, 0 437 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (3 gotas) y diclorometano (5

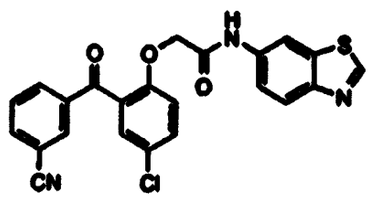
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA DE LA CIUDAD DISTRITO FEDERAL



mL) de acuerdo al procedimiento general V para preparar el cloruro ácido, el cual se usó sin ninguna purificación adicional. Se utilizaron cloruro ácido, sulfonamida **466** (0.072 g, 0.387 mmol), $NaHCO_3$ (0.210 g, 2.5 mmol), acetona (5 mL) y agua de acuerdo al procedimiento general VI. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de cloroformo/metanol para producir el **79** como un sólido blanco (0.117 g, 57%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.75-7.55 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

Ejemplo 30

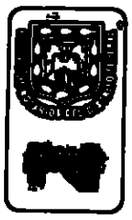


80

Se utilizaron ácido carboxílico **131** (0.109 g, 0.345 mmol), 6-aminobenztiazol (Lancaster, 0.056 g, 0.373 mmol), EDAC (0.164 g, 0.855 mmol), HOBt (0.064 g, 0.474 mmol) y DMF (5

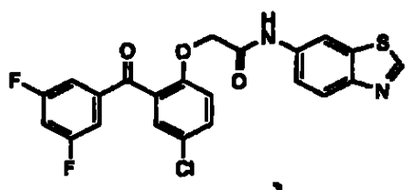
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1081
1084

mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el 80 como un sólido blanco (0 120 g, 77%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 18 (s, 1H), 9 30 (s, 1H), 8 50 (s, 1H), 8 26 (s, 1H), 8 13 (d, J = 9 Hz, 1H), 8 05 (t, J = 9 Hz, 2H), 7 75-7 66 (m, 2H), 7 56 (m, 2H), 7 26 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H)



81

Ejemplo 31

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 106 g, 0 324 mmol), 6-aminobenztiazol (Lancaster, 0 051 g, 0 3393 mmol), EDAC (0 158 g, 0 824 mmol), HOBt (0 0584 g, 0 429 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el **81** como un sólido blanco (0 105 g, 70%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 22 (s, 1H), 9 31 (s, 1H), 8 48 (d, J = 3

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

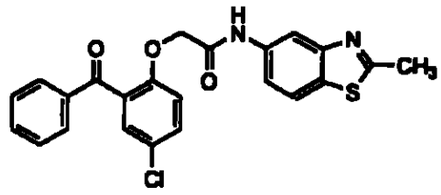


1082

1085

Hz, 1H), 8 04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 67 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 59-7 48 (m, 5H), 7 25 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

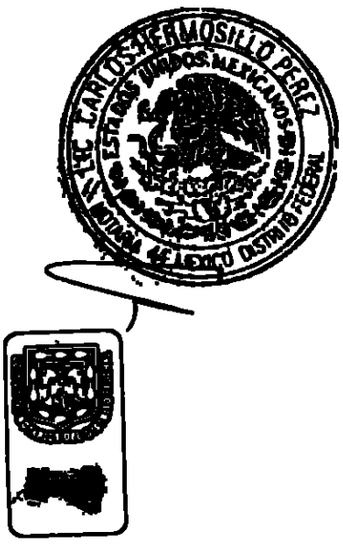
Ejemplo 32



82

Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0 129 g, 0 43 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (3 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro ácido, diclorhidrato de 5-amino-2-metilbenztiazol (0 087 g, 0 367 mmol), $NaHCO_3$ (0 324 g, 3 86 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el 82 como un sólido blanco (0 118 g, 74%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 02 (s, 1H), 8 20 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 95 (d, J = 9 Hz,

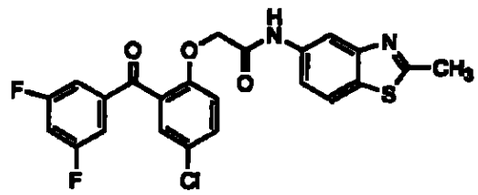
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

1083
1086

1H), 7 85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7 66-7 47 (m, 6H), 7 26 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 78 (s, 2H), 2 [illegible] 3H)

Ejemplo 33



83

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 110 g, 0 337 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (5 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro ácido, diclorhidrato de 5-amino-2-metilbenztiazol (0 078 g, 0 329 mmol), $NaHCO_3$ (0 293 g, 3 49 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el **83** como un sólido blanco (0 079 g, 49%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 12 (s, 1H), 8 22 (s, 1H), 7 95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 67

LIC MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

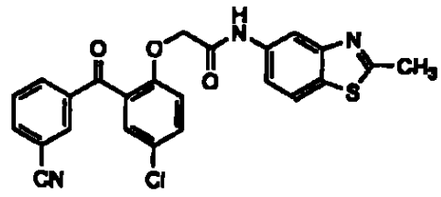

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
VENUSTIANO CARRANZA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1084
4087

(dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 58-7 48 (m, 5H), 7 25 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H), 2 80 (s, 3H)

Ejemplo 34

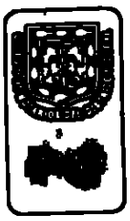


84

Se utilizaron ácido carboxílico **129** (0 094 g, 0 298 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (5 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron el cloruro ácido, diclorhidrato de 5-amino-2-metilbenztiazol (0 068 g, 0 287 mmol), $NaHCO_3$ (0 310 g, 3 69 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el **84** como un sólido color canela (0 042 g, 31%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 09 (s, 1H), 8 22 (d, J = 9 Hz, 2H), 8 13 (d, J = 6

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

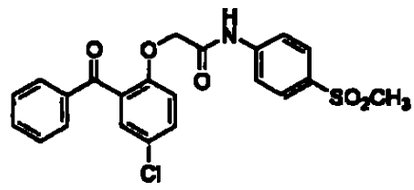


1085

~~1088~~

Hz, 1H), 8 06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 49 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 75-7 66 (m, 2H), 7 55 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 49 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 25 (d, J = 6 Hz, 1H), 4 78 (s, 2H), 2 80 (s, 3H)

Ejemplo 35



85

Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0 104 g, 0 347 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (4 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro ácido, 4-metilsulfonililanilina (0 06 g, 0 350 mmol), $NaHCO_3$ (0 214 g, 2 55 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (6 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3 2 de acetato de etilo/hexano para producir el **85** como un sólido blanco (0 061 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 34 (s, 1H), 7 90-7 76 (m, 6H),

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

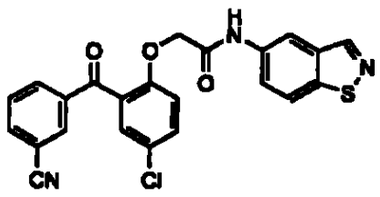

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 34 DEL DISTRITO FEDERAL



1086
~~1089~~

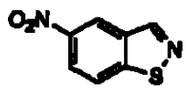
7 66-7 47 (m, 5H), 7 22 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 18 (s, 3H)

Ejemplo 36



86

Paso A

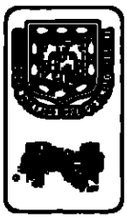


87

Dentro de una bomba de Parr activada se colocaron 2-cloro-5-nitrobenzaldehido (1 84 g, 9 92 mmol), azufre (0 360 g, 11 23 mmol), amoníaco (5 mL) y metanol (30 mL) La bomba se selló y se calentó, con agitación, a 85-90°C por 16 h La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un embudo de separación que contiene diclorometano y agua La capa orgánica se colecto, se lavó con agua, salmuera,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

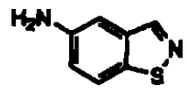

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1087
1090

se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron para producir el **87** como un sólido naranja (1 26 g, 70%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 33 (s, 1H), 9 13 (d, J = 4 Hz, 1H), 8 47 (d, J = 12 Hz, 1H), 8 36 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H)

Paso B



88

Se adicionaron el compuesto **87** (1 26 g, 6 97 mmol), gránulos de hierro (1 89 g, 33 84 mmol), ácido clorhídrico concentrado (7 mL) y etanol (35 mL) al matraz de fondo redondo La mezcla se calentó a reflujo y se agitó por 2 h, después de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente La mezcla luego se vertió en agua y se hizo básica por la adición lenta de $NaHCO_3$ sólido Luego se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colecto, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1088
4091

para producir el **88** como un sólido color canela (0 470 g, 45%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8 82 (s, 1H), 7 81 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 3 Hz, 1H), 6 99 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 5 40 (s, 2H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **129** (0 125 g, 0 396 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (5 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro de ácido, amina **88** (0 063 g, 0 419 mmol), $NaHCO_3$ (0 173 g, 2 06 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir un sólido amarillo El sólido se lavó con varias porciones de éter y se secó in vacuo para proporcionar el **86** como un sólido amarillo (0 083 g, 47%)

Ejemplo 37

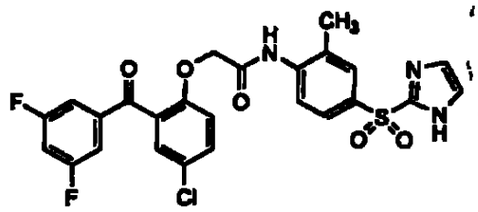
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

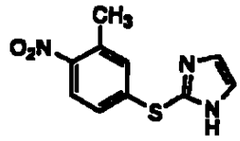


1089

1092



89



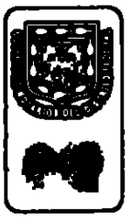
90

Paso A

En un matraz de fondo redondo se colocaron 5-fluoro-2-nitrotolueno (Lancaster, 2 03 g, 13 09 mmol), 2-tioimidazol (1 54 g, 15 38 mmol), K_2CO_3 (6 31 g, 45 66 mmol) y DMF (25 mL) La mezcla resultante se calentó a 80-90°C por 3 h y luego se dejo enfriar a 50°C y agitar durante toda la noche La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **90** como un aceite

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

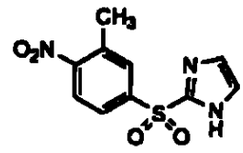

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1090
4093

naranja el cual se usó sin purificación ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 80-7 30 (br m, 2H), 7 08 (s, 1H), 7 03 (d, J = 6 Hz, 1H), 2 53 (s, 3H)

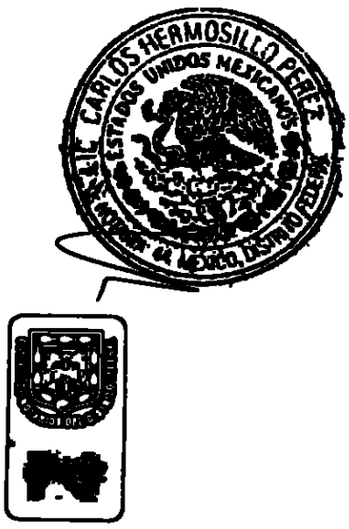
Paso B



91

En un matraz de fondo redondo se colocaron el compuesto **90** (0 121 g, 0 51 mmol), ácido acético glacial (3 mL) y peróxido de hidrógeno (0 491 g de una solución 30% p/p, 4 33 mmol) La mezcla resultante se calentó a 85-90°C por 2 h, despues de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un matraz que contiene una solución saturada de bisulfito de sodio El pH de la mezcla se ajustó a pH 7 por la adición lenta de $NaHCO_3$ sólido y luego se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo La capa orgánica se colectó, se lavó, con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo

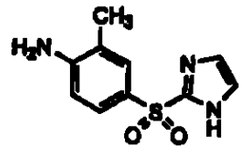
LIC MANUEL M SUÑ
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1091

1097

presión reducida para producir el 91 como un sólido blanco (0 092 g, 67%) ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ 8 16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 04 (s, 1H), 7 93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 35-7 32 (br m, 2H), 2 47 (s, 3H)



92

Paso C

En un frasco de Parr se colocaron el compuesto **91** (0 092 g, 0 34 mmol), Pd/C (0 01 g, 10% p/p), y etanol El frasco se purgó con hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente a 40 psig La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min, después de este tiempo el frasco se despresurizó y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **92** como un sólido amarillento (0 083 g, rendimiento >100%), el cual se usó sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ 13 54 (br s, 1H), 8 77 (s, 1H),

MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1092

1095

8 74 (s, 1H), 7 60 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 18 (br s, 2H), 7 09 (d, J = 8 Hz, 1H), 2 05 (s, 3H)

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 100 g, 0 31 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (3 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro ácido, amina **92** (0 065 g, 0 273 mmol), $NaHCO_3$ (0 134 g, 1 59 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (4 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir un sólido color canela El sólido se lavó con varias porciones de éter y se secó para producir el **89** como un sólido color canela (0 105 g, 62%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13 74 (s, 1H), 10 26 (s, 1H), 7 70-7 27 (m, 10H), 6 95 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 19 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)

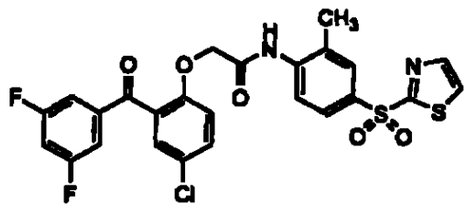
Ejemplo 38

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor

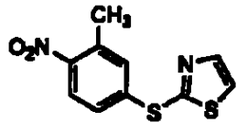

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1093
1096



93



94

Paso A

En un matraz de fondo redondo se colocaron 5-fluoro-2-nitrotolueno (Lancaster, 1 65 g, 13 09 mmol), 2-tiotiazol (1 46 g, 12 46 mmol), K_2CO_3 (5 04 g, 36 47 mmol) y DMF (25 mL) La mezcla resultante se calentó a 80-90°C por 3 h y luego se dejó enfriar a 50°C y agitar durante toda la noche La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **94** (2 51 g, 93%) como un sólido naranja el cual se usó sin purificación ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 94 (d,

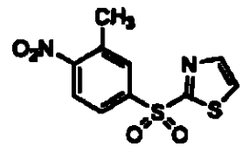
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 DEL EXCMO. DISTRITO FEDERAL



1094

J = 8 Hz, 1H), 7 87 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 74 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 38-7 34 (m, 2H), 2 57 (s, 3H).



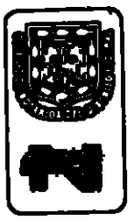
95

Paso B

En un matraz de fondo redondo se colocaron el compuesto **94** (0 103 g, 0 41 mmol), acido acético glacial (3 mL) y peróxido de hidrógeno (0 210 g de una solución 30% p/p, 1 85 mmol) La mezcla resultante se calentó a 85-90°C por 2 h, después de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un matraz que contiene una solución saturada de bisulfito de sodio El pH de la mezcla se ajustó a pH 7 por la adición lenta de $NaHCO_3$ sólido y luego se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **95** como un sólido blanco (0 103 g, 89%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

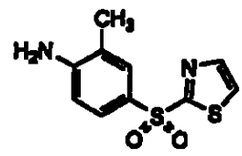

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1095
1098

MHz) δ 8 10-8 00 (m, 4H), 7 73 (d, J = 4 Hz, 1H), 2 64 (s, 3H)

Paso C



96

En un frasco de Parr se colocaron el compuesto **95** (0 074 g, 0 34 mmol), Pd/C (0 018 g, 10% p/p), y etanol (2 mL) El frasco se purgó con hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente a 45 psig La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min, después de este tiempo el frasco se despresurizó y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **96** como un aceite amarillo, el cual se usó sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 94 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 74 (s, 1H), 7 65 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 31 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 81 (br s, 2H), 2 13 (s, 3H)




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 99 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

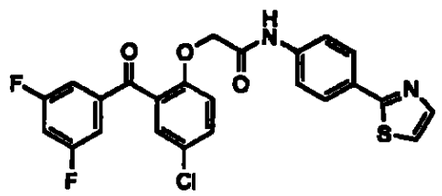


1096
~~1099~~

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 104 g, 0 31 mmol), cloruro de oxalilo (0 6 mL de una solución 2 0 M en diclorometano, 1 2 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (4 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro ácido, amina **96** (0 071 g, 0 2793 mmol), $NaHCO_3$ (0 1434 g, 1 70 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (4 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir un sólido color canela El sólido se lavó con varias porciones de éter y se secó para producir el **93** como un sólido color canela (0 129 g, 82%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 35 (s, 1H), 8 25 (d, J = 3 Hz, 1H), 8 09 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 75-7 39 (m, 7H), 7 28 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 97 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 20 (s, 2H), 2 22 (s, 3H)

Ejemplo 39



97

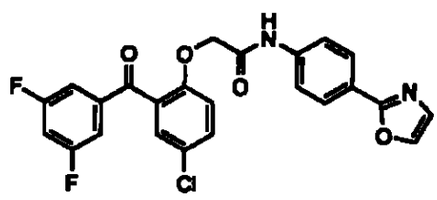
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1400
1097

Se utilizaron ácido carboxílico 49 (0 108 g, 0 331 mmol), cloruro de oxalilo (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (3 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron el cloruro ácido, la anilina (preparada de acuerdo al método de Erlenmeyer, *Helv Chim Acta*, 30, 2058-2060, 1947), 0 056 g, 0 318 mmol), $NaHCO_3$ (0 146 g, 1 74 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (6 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para proporcionar el 97 como un sólido amarillo (0 05 g, 32%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 19 (s, 1H), 7 95-7 90 (m, 3H), 7 76 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 70-7 48 (m, 7H), 7 23 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H)

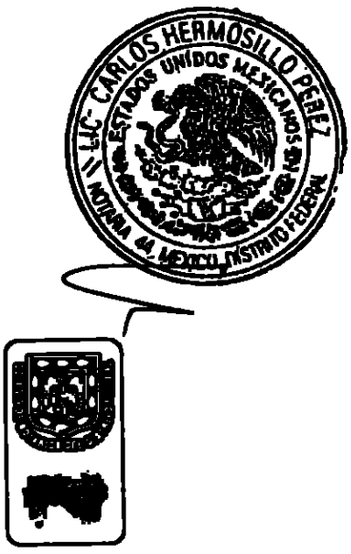


98

Ejemplo 40

Se utilizaron acido carboxílico 49 (0 112 g, 0 343 mmol), cloruro de oxalilo (0 1

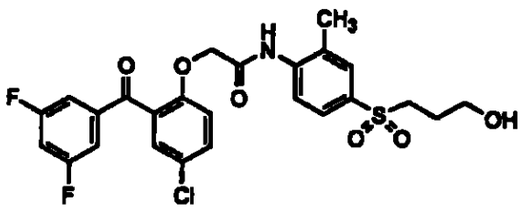
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1098
4101

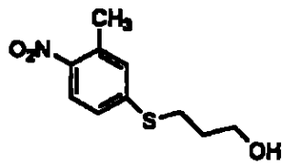
mL, 1 15 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (3 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron el cloruro ácido, la anilina (preparada de acuerdo al método de Brown, E V , *Journal of Organic Chemistry*, 42(19), 3208-3209, 1977), 0 050 g, 0 312 mmol), $NaHCO_3$ (0 137 g, 1 63 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (6 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para proporcionar el **98** como un sólido amarillo (0 064 g, 44%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 22 (s, 1H), 8 20 (s, 1H), 7 95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 69-7 47 (m, 7H), 7 37 (s, 1H), 7 23 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H)

Ejemplo 41



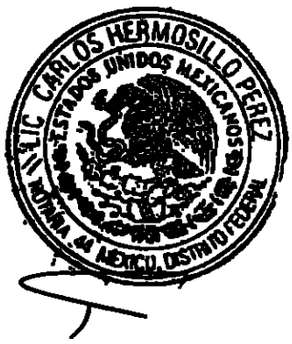
99

Paso A



100

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

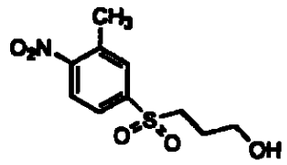

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1099
1102

En un matraz de fondo redondo se colocaron 5-fluoro-2-nitrotolueno (5 0 g, 32 2 mmol), K_2CO_3 (15 34 g, 111 mmol), 2-mercaptoetanol (3 2 mL, 37 mmol) y DMF (30 mL) La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h, después de este tiempo se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **100** como un aceite amarillo, espeso el cual se usó sin ninguna purificación adicional

Paso B



101

En un matraz de fondo redondo se colocaron el compuesto **100** (~32 mmol), y metanol (100 mL) En un matraz separado se colocó oxona (Aldrich, 29 43 g, 47 9 mmol) y agua (125 mL)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

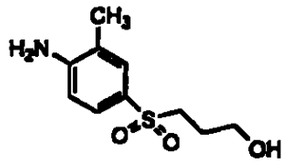

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO



1100
1103

La solución de oxona se adicionó por gotero sobre varios minutos a la solución del compuesto **100** a temperatura ambiente La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h Luego esta se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir un aceite amarillo, el cual se secó in vacuo para proporcionar el **101** como un sólido amarillo (7 91 g, 95%)

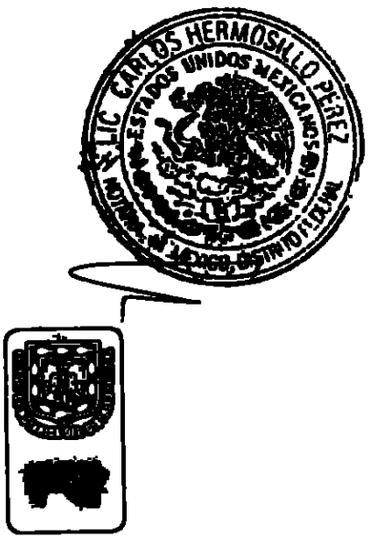
Paso C



102

En un frasco de Parr se colocaron el compuesto **101** (0 522 g, 2 01 mmol), Pd/C (0 04 g, 10% p/p) y EtOH (5 mL) El frasco se purgó con hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente con hidrogeno a 40 psig La mezcla resultante se

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1101
A404

dejó agitar a temperatura ambiente por 11 h, después de este tiempo se filtró a través de una almohadilla de celita, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir un aceite verde el cual se solidificó in vacuo para producir el **102** como un sólido amarillento (0 44 g, 95%)

Paso D

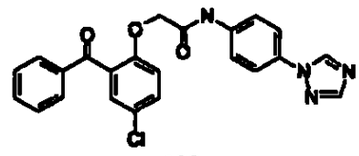
Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 302 g, 0 924 mmol), cloruro de oxalilo (0 15 mL, 1 72 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (10 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron el cloruro ácido, amina **102** (0 190 g, 0 86 mmol), $NaHCO_3$ (0 323 g, 4 16 mmol), agua (0 5 mL) y acetona (10 mL) de acuerdo al procedimiento general X para proporcionar el **99** como un sólido color canela (0 326 g, 70%)

Ejemplo 43

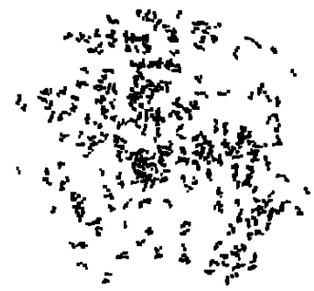
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

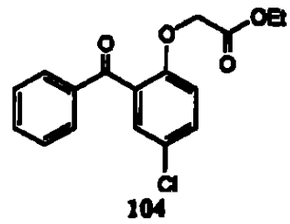
4405/1102



103



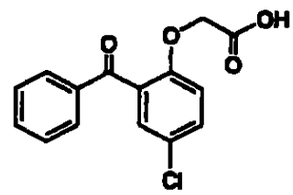
Paso A



104

Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general II usando 5-cloro-2-hidroxibenzofenona (15 g, 64 mmol), bromoacetato de etilo (7 7 mL, 71 mmol) y carbonato de potasio y (44 g, 320 mmol) Un rendimiento de 96% del **104** se obtuvo como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (t, 3H), 4 1 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H)

Paso B



105

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



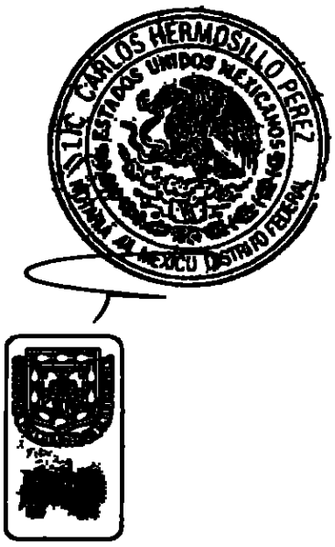
AA06 1103

Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general III usando **104** (19 6 g, 62 mmol) y $LiOH\ H_2O$ (3 18 g, 76 mmol) en etanol (250 mL) y agua (70 mL) agitada por 1 hora a temperatura ambiente Después de la extracción con cloruro de metileno, secando ($MgSO_4$) y eliminado el solvente, se obtuvo un rendimiento del 86% del **105** como una espuma blanca ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H), 13 (s, 1H)

Paso C

Una mezcla del **105** (1 g, 3 4 mmol) y 18 mL de cloruro de tionilo se sometió a reflujo por 1 h La concentración de la mezcla de reacción resultó en un producto crudo que se disolvió en acetonitrilo Este se adicionó por goteo a una mezcla agitada de 1-(4'-aminofenil)-1,2,4-triazol (0 54 g, 3 4 mmol) y trietilamina (0 73 mL, 5 25 mmol) en acetonitrilo (10 mL) la mezcla se sometió a reflujo por 6 h y se agitó a temperatura ambiente por 24 h El acetato de etilo se adicionó a la mezcla de reacción Después del lavado con agua, secando ($MgSO_4$) y

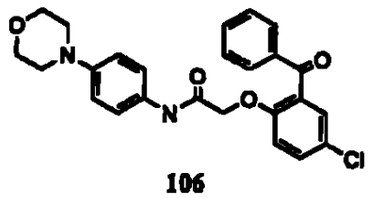
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

1407
1104

eliminando el solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice con 4% de metanol en cloruro de metileno como el eluyente Este dio 0 039 g (3%) del **103** como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2-7 8 (m, 12H), 8 2 (s, 1H), 9 2 (s, 1H), 10 0 (s, 1H)

Ejemplo 44



106

Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del **103** y usando 4-morfolinoanilina, se obtuvo un rendimiento del 38% del **106** como un sólido gris ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 (s, 4H), 3 7 (s, 4H), 4 6 (s, 2H), 6 82 (m, 2H), 7 1-7 8 (m, 10H), 9 4 (s, 1H)

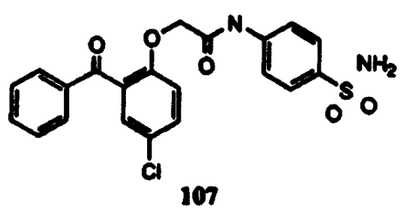
Ejemplo 45

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



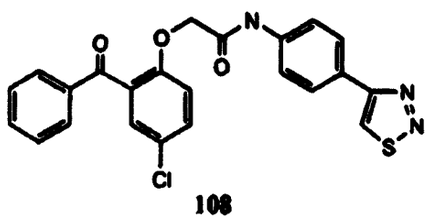
1107 1105



107

Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del **103** y usando sulfanilamida, se obtuvo un rendimiento del 6% del **107** como un sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 20% de acetona en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 82 (m, 2H), 7 1-7 8 (m, 12H), 10 1 (s, 1H)

Ejemplo 46



108

Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del **103** y usando 4-(4-aminofenil)-

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

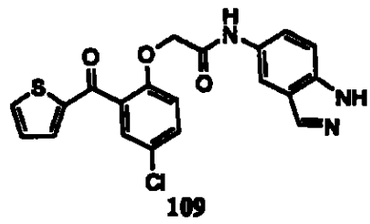

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1109 1106

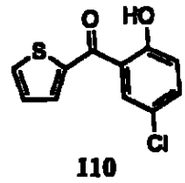
1,2,3-tiadiazol como la anilina, se obtuvo un rendimiento del 20% del **108** como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 4-8 1 (m, 112H), 9 41 (s, 1H), 10 0 (s, 1H)

Ejemplo 47



109

Paso A



110

Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general I con cloruro de 2-tiofencarbonilo (1 5 mL, 14 mmol), p-cloroanisol (1 7 mL, 14 mmol) y cloruro de aluminio (1 9 g, 14 mmol) se sometieron a reflujo en cloruro de metileno (200 mL) por 24 h Se obtuvo un rendimiento del 39% del **110** después de la

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

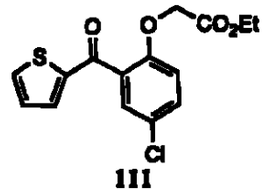

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4470
1107

purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1 1) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 95 (d, 1H), 7 19 (t, 1H), 7 32 (d, 1H), 7 38 (dd, 1H), 7 51 (d, 1H), 8 06 (d, 1H), 10 3 (s, 1H)

Paso B



111

Esta reaccion funcionó de acuerdo al procedimiento general II usando el **110** (0 5 g, 2 17 mmol), bromoacetato de etilo (0 24 mL, 2 17 mmol) y carbonato de potasio (1 53 g, 10 85 mmol), en acetona (25 mL) por 3 h Se obtuvo un rendimiento del 97% del **111** como aceite después de la elaboración ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 1 (t, 3H), 4 1 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 19 (t, 1H), 7 43 (d, 1H), 7 49-7 52 (m, 2H), 8 07 (d, 1H)

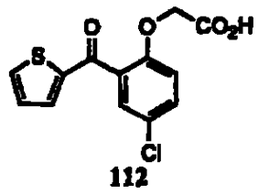
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4444
1108

Paso C



112

Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento del 22% del **112** como un solido ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 18 (t, 1H), 7 41 (d, 1H), 7 42-7 6 (m, 2H), 8 06 (d, 1H)

Paso D

Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general IV usando el **112** (0 14 g, 0 43 mmol), HOBT (0 06 g, 0 43 mmol), 5-aminoindazol (0 06 g, 0 43 mmol), EDAC (0 08 g, 0 43 mmol) y trietilamina (0 12 mL, 0 86 mmol) Se obtuvo un rendimiento del 23% del **109** después de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

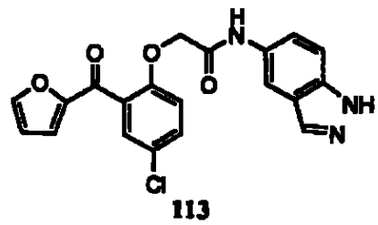

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



4412
1109

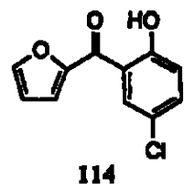
300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 1-7 3 (m, 2H), 7 32 (d, 1H), 7 46 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 56 1H), 7 7 (d, 1H), 7 98 (s, 1H), 8 04 (s, 1H), 8 1 (d, 1H), 9 8 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Ejemplo 48



113

Paso A



114

Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general I usando cloruro de 2-furoilo y p-cloroanisol, se obtuvo un rendimiento del 73% del **114** como un sólido amarillo ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 7 (m, 1H), 6 93 (d, 1H), 7 2 (2, 1H), 7 4 (m, 2H), 8 04 (s, 1H), 10 4 (1H)

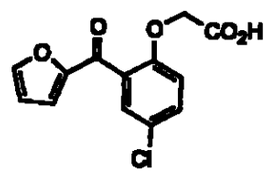
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 TEXCOCO, DISTRITO FEDERAL



4443
1110

Paso B



115

Una mezcla del **114** (1 g, 4 49 mmol) bromoacetato de etılo (0 5 mL, 4 49 mmol) y carbonato de potasıo (3 17 g, 22 45 mmol) se agıtó en acetona (50 mL) por 24 h A esta se adıcıonó NaOH 1N hasta que el sólıdo se dısolvıó Esta solucıón de NaOH se extrajo una vez con acetato de etılo y luego se acıdıfıcó con HCl 1N Seguıda por la extracción con acetato de etılo Después del secado ($MgSO_4$) y elımınacıón del solvente ın vacuo, el producto crudo se volvıó a crıstalızar con hexano/acetato de etılo El compuesto **115** se colectó (1g, 79%) como un sólıdo blanco ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 6 7 (m, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (m, 1H), 7 6 (d, 1H), 8 1 (s, 1H), 13 1 (br s, 1H)

Paso C

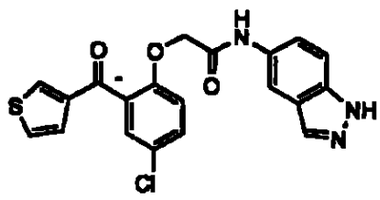
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



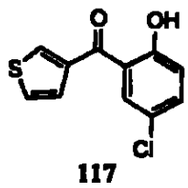
Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general IV usando 5-indazol, se obtuvo un rendimiento del 61% de **113** como un sólido ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 6 8 (m, 1H), 7 21 (d, 1H), 7 3-7 7 (m, 5H), 8 06 (s, 1H), 8 1 (s, 2H), 10 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Ejemplo 49



116

Paso A



117

Una mezcla de cloruro de 3-tiofencarboxilo (3 58 g, 28 mmol) y cloruro de tionilo (15 mL) se sometió a reflujo por 3 h La mezcla de reacción se concentró y se secó adicionalmente in vacuo El concentrado resultante se adicionó a una suspensión de

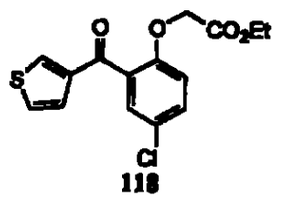
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

4415 1112

cloruro de aluminio (7 61 g, 56 mmol) y p-cloroanisol (3 41 mL, 28 mmol) La suspensión se calentó a reflujo por 24 h El agua se adicionó lentamente a la mezcla de reacción y esta mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno primero, luego acetato de etilo Las soluciones orgánicas se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$ Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1 1) Esto dio 0 13 g (2%) del **117** como aceite ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7 3-7 5 (m, 3H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8 2 (m, 1H), 10 4 (s, 1H)

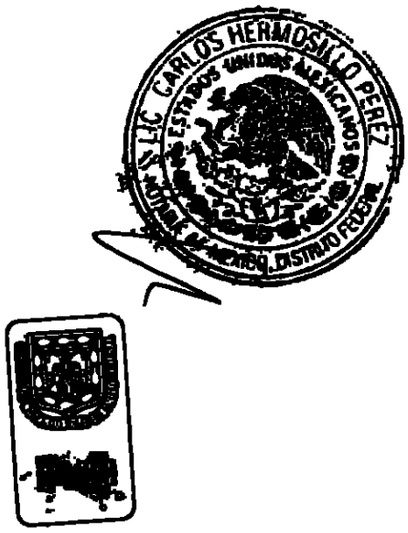
Paso B



118

Siguiendo el procedimiento general II, se obtuvo un rendimiento del 45% del **118** como aceite ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 1 (t, 3H),

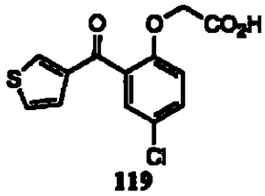
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

4116
1113

4 08 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 44 (d, 1H), 7 49 (dd, 1H), 7 6 (dd, 1H), 8 11 (d, 1H)

Paso C



119

Siguiendo el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento del 67% del **119** como un aceite ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 5-7 6 (m, 2H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8 2 (m, 1H)

Paso D

Siguiendo el procedimiento general IV usando 5-indazol, se obtuvo un rendimiento del 36% del **116** como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 35 (d con buen desdoblamiento, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 45 (d, 1H), 7 5-7 6 (m, 2H), 7 6-7 65 (m, 1H), 8

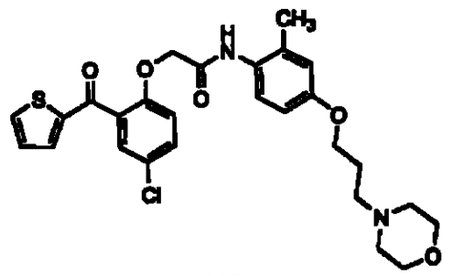
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



(s, 1H), 8 05 (s, 1H), 8 3 (m, 1H), 9 8 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Ejemplo 50



120

Siguiendo el procedimiento general IV, usando 4-(3-morfolino)propiloxi-2-metilanilina, se obtuvo un rendimiento del 7% del **120** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 20% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 7-1 9 (m, 2H), 2 (s, 3H), 2 2-2 4 (m, 6H), 3 5-3 6 (m, 4H), 3 9 (t, 2H), 4 75 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 74 (s, 1H), 7 1-7 3 (m, 3H), 7 5 (s, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 63 (d, 1H), 8 08 (d, 1H), 9 (s, 1H)

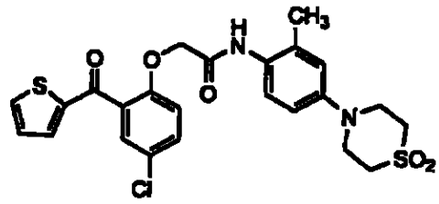
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 84 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1118 1115

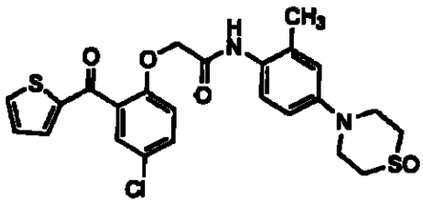
Ejemplo 51



121

Siguiendo el procedimiento general IV usando 4-morfolinsulfonil-2-metilanilina, se obtuvo un rendimiento del 26% del **121** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 20% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 1 (br s, 4H), 3 7 (s, 4H), 4 8 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7 2-7 3 (m, 2H), 7 43 (d, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 8 2 (d, 1H), 9 8 (s, 1H)

Ejemplo 52



122

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

259

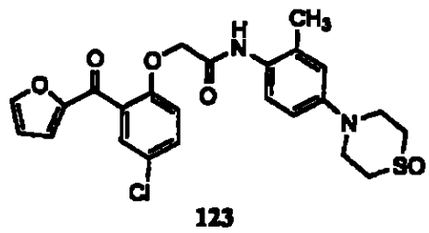

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. 1 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A119 1116

Siguiendo el procedimiento general IV, usando 4-morfolinsulfonil-2-metilanilina, se obtuvo un rendimiento del 24% del **122** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 6-2 8 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7 2-7 3 (m, 2H), 7 43 (d, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 8 2 (d, 1H), 9 8 (s, 1H)

Ejemplo 53



123

Siguiendo el procedimiento general IV, se obtuvo un rendimiento del 35% del **123** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 3% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-

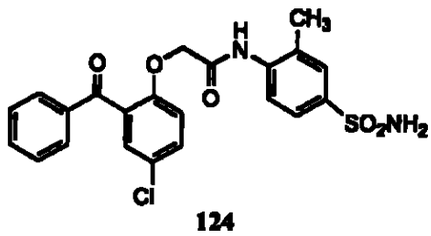
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

7420/117

d_6, 300 MHz) δ 2 0 (s, 3H), 2 5-2 7 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 6 7 (s, 1H), 6 78 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7 1-7 3 (m, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 8 05 (s, 1H), 9 (s, 1H)

Ejemplo 54



124

Siguiendo el procedimiento general IV, se obtuvo un rendimiento del 32% del **124** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 1 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 1-7 3 (m, 3H), 7 4 (s con buen desdoblamiento, 1H), 7 42-7 5 (m, 2H), 7 5-7 7 (m, 5H), 7 8 (d, 2H), 9 2 (s, 1H)

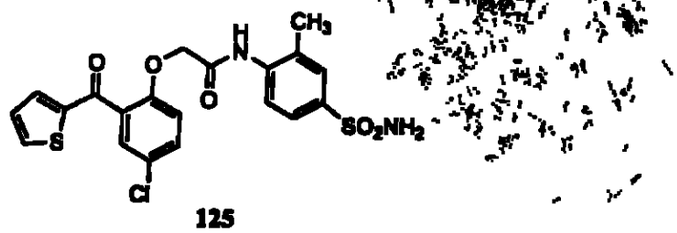
Ejemplo 55

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



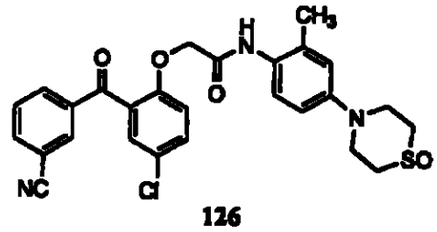
A124 1118



125

Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del compuesto **103**, se obtuvo un rendimiento del 42% del **125** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 3% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 1-7 3 (m, 3H), 7 5 (d, 1H), 7 5-7 7 (m, 5H), 7 73 (d, 1H), 8 1 (d, 1H), 9 3 (s, 1H)

Ejemplo 56



126

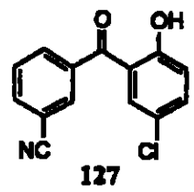
Paso A

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1119
AA22

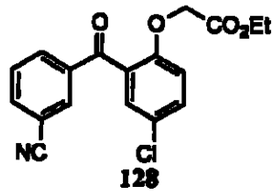


127



Siguiendo el procedimiento general I, se obtuvo un rendimiento del 9% del **127** después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel con 30% de hexano en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 97 (d, 1H), 7 38 (s, 1H), 7 42 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 7 98 (d, 1H), 8-8 1 (m, 2H), 10 4 (s, 1H)

Paso B



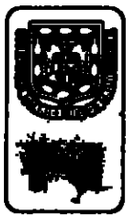
128

Siguiendo el procedimiento general II, se obtuvo un rendimiento cuantitativo del **128** como un aceite que se usó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional

Paso C

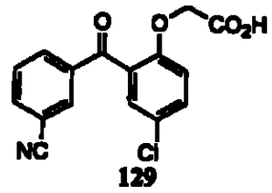
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1120

4423



129

Siguiendo el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento cuantitativo del **129** como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 5 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 1H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8-8 1 (m, 2H), 12 (br s, 1H)

Paso D

Siguiendo el procedimiento general IV, se obtuvo un rendimiento del 11% del **126** como un sólido amarillo después de la cromatografía de columna instantanea sobre gel de silice con 4% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 0 (s, 3H), 2 5-2 7 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 7 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 6-7 7 (m, 2H), 8-8 1 (m, 2H), 8 2 (s, 1H), 9 (s, 1H)

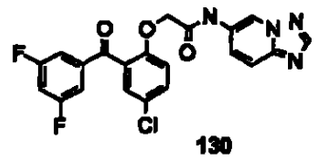
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1121
AA24

Ejemplo 57



130

El ácido **49** (0 1 g, 0 3 mmoles) se convirtió al cloruro ácido por la reacción con cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 8 mmol) en diclorometano (5 mL) y 1 gota de DMF (Aldrich, Sure Seal) La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h El solvente se eliminó in vacuo El compuesto del título se preparó por la adición del cloruro ácido a la 6-amino-s-triazolo(1,5-a)piridina (0 04 g, 0 3 mmol, preparado por el método de Potts, K T and Surapaneni, C R , J Heterocyclic Chem , 1970, 7, 1019) y bicarbonato de sodio (0 2 g, 2 2 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1 mL) por el procedimiento general VI El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluido con cloroformo/metanol (95 5, v/v) en un rendimiento del 15% MS (ES(+)) m+1/z 443 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 85 (s, 1H), 9 66 (s, 1H), 8 32 (s,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

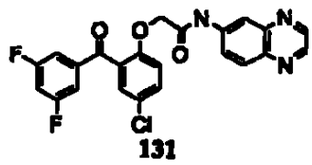

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1425 1122

1H), 7 79 (m, 2H), 7 57 (dd, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

Ejemplo 58



131

El ácido **49** (0 1 g, 0 3 mmol) se convirtió al cloruro ácido por la reacción con cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 8 mmol) en diclorometano (5 mL) y 1 gota de DMF (Aldrich, Sure Seal) La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h El solvente se eliminó in vacuo El compuesto del título se preparó por la adición del cloruro ácido a la 6-aminoquinoxalina (0 045 g, 0 3 mmol, preparado por el método de Case, F H and Brennan, J A , JACS, 1959, 81, 6297) y bicarbonato de sodio (0 2 g, 2 2 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1 mL) por el procedimiento general VI El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluido con cloroformo/metanol (95 5, v/v) en un

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

266

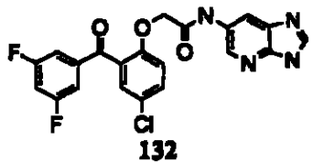

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1123
4426

rendimiento del 15% MS (ES(+)) m+1/z: 454 NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 78 (s, 1H), 8 82 (s, 1H), 8 76 (s, 1H), 8 64 (s, 1H), 8 18 (dd, 1H), 8 09 (d, 1H), 7 56 (dd, 1H), 7 6 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

Ejemplo 59

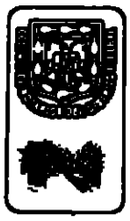


132

El ácido **49** (0 1 g, 0 3 mmol) se convirtió al cloruro ácido por la reacción con cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 8 mmol) en diclorometano (5 mL) y 1 gota de DMF (Aldrich, Sure Seal) La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h El solvente se eliminó in vacuo El compuesto del titulo se preparó por la adición del cloruro ácido a la 6-amino-1H-imidazo[4,5-b]piridina (0 04 g, 0 3 mmol, el cual se puede preparar por el método de Brooks, W and Day, A R , J Heterocylic Chem , 1996,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

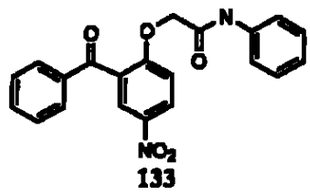

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 45 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1124

6(5), 759) y bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.2 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1 mL) por el procedimiento general VI El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluido con cloroformo/metanol (9 1, v/v) en un rendimiento del 10% MS (ES(+)) m+1/z 443 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 66 (s, 1H), 8 83 (s, 1H), 8 66 (s, 1H), 8 28 (s, 1H), 7 58 (dd, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

Ejemplo 60



133

2-hidroxi-5-nitrobenzofenona (1 09 g, 4 50 mmol, la cual se puede preparar por el método de Hayashi, I *et al* , Bull Chem Soc Jpn , 1983, 56(8), 2432-7), 2-bromo-N-fenil acetamida (1 01 g, 4 74 mmol, la cual se preparó por el método de Vloon, W *et al* , J Med Chem , 1987, 30, 20-24), y carbonato de potasio (656 mg, 4 74 mmol) se adicionaron a DMF (20

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PERLZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

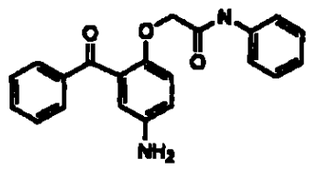


1125

1120

mL) La reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente La reacción se vertió en agua helada y se formó un precipitado El precipitado se filtró y se enjuago con agua El producto se purificó por cromatografía sobre sílice usando un sistema de cromatografía instantánea Biotage, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3 1) para obtener 1 g (2 66 mmol, rendimiento de 59%) MS (ES(+)) m+1/z 377, MS (ES(-)) m-1/z 375 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 96 (s, 1H), 8 46 (dd, 1H), 8 36 (d, 1H), 7 90 (d, 2H), 7 66 (m, 3H), 7 55 (m, 2H), 7 34 (t, 2H), 7 19 (d, 1H), 7 13 (t, 1H), 4 79 (s, 2H)

Ejemplo 61



134

El compuesto **133** (50 mg, 133 mmol) y catalizador Raney-Nickel (Aldrich, 45 mg, 90% en peso) se adicionaron a etanol (30 mL) y se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

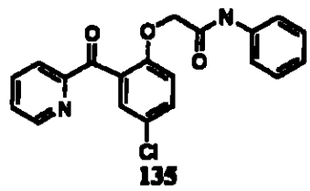

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1126
1199

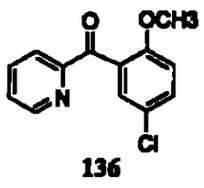
colocó en un hidrogenador de Parr a una presión de hidrógeno de 50 psig El catalizador adicional (100 mg) se adicionó a intervalos de 1 h Después de 3 h, el catalizador se filtró y los solventes se eliminaron in vacuo El producto se purificó por cromatografia sobre gel de sílice eluído con cloroformo/metanol (98 2) para obtener 38 6 mg (112 mmol, rendimiento de 84%) MS (ES(+)) m+1/z 347 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 06 (s, 1H), 7 90 (d, 2H), 7 60 (m, 3H), 7 48 (m, 2H), 7 30 (t, 2H), 7 09 (t, 1H), 6 90 (d, 1H), 6 84 (dd, 1H), 6 74 (d, 1H), 4 59 (s, 2H), 3 62 (br s, 2H)

Ejemplo 62



135

Paso A



136

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1127
AA30

2-bromo-4-cloroanisol (24 4 g, 0 11 mol) se adicionó por goteo a una suspensión de magnesio (2 7 g, 0 11 mol) en éter dietílico (150 mL) que contiene un cristal de yodo La mezcla se calentó a reflujo por 2 h Una solución de 2-cianopiridina (11 4 g, 0 11 mol) en éter dietílico (100 mL) se adicionó por goteo y la suspensión resultante (se formó un precipitado color canela amarillento) se sometió a reflujo por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 2N frío (300 mL) La capa de éter dietílico se separó y se desechó La capa acuosa se hizo básica por la adición de 50% de NaOH ac y se extrajo con éter (4 x 300 mL) Los extractos de éter combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron para dar un sólido café El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo/hexano (1 3) para dar 10 9 g, en un rendimiento de 40% MS (ES^+) m/z 248 0 (M+1, 85%), 270 (M+23, 45%), ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 64 (d, 1H), 8 02 (d, 1H), 7 85 (t, 1H), 7 41-7 47 (m, 3H), 6 91 (d, 1H), 3 64 (s, 3H)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS — ESPAÑOL




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1128

1131

Paso B

La 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-piridinilo)metanona (125 mg, 0 505 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) y se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco Se proporcionó una atmósfera de nitrógeno Se adicionó por goteo tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2, 2 mL, 2 mmol) y el matraz se calentó a temperatura ambiente durante la noche Se adicionó por goteo agua (5 mL), y los contenidos del matraz se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se eliminaron in vacuo La muestra cruda se disolvió en DMF (5 mL) Se adicionaron 2-bromo-N-fenil acetamida (113 mg, 0 532 mmol, la cual se puede preparar por el método de Vloon, W *et al* , J Med Chem , 1987, 30, 20-24) y carbonato de potasio (73 5 mg, 0 532 mmol) Después de 64 h los contenidos del matraz se vertieron en agua helada (50 mL) y el precipitado se filtró El producto se purificó por cromatografia sobre gel de sílice usando un sistema de cromatografía instantánea Biotage, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3 1) para

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

272

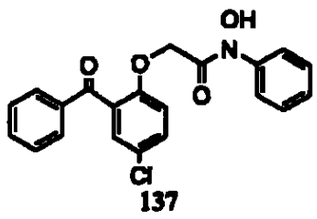

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
UNION DE MEXICO DISTRITO FEDERAL



1129
1432

obtener 15 5 mg (42 3 mmol, rendimiento de 8 4% sobre dos pasos) MS (ES(+)) m+1/z 367 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 38 (s, 1H), 8 60 (d, 1H), 8 20 (d, 1H), 7 93 (td, 1H), 7 60 (m, 3H), 7 47 (m, 2H), 7 33 (t, 2H), 7 12 (t, 1H), 6 94 (d, 1H), 4 63 (s, 2H)

Ejemplo 63



137

Se disolvió cloruro de 2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetilo (0 1 g, 0 32 mmol en acetonitrilo seco (2 mL) La 2-fenilhidroxilamina (la cual se preparó por el método resumido en Org Syn Col Vol I, p 445, 0 35 g) se disolvió en éter y se secó con $MgSO_4$ La mezcla se filtró y se eliminó el eter in vacuo El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se adicionó a la solución de cloruro ácido La reacción se agitó a temperatura

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

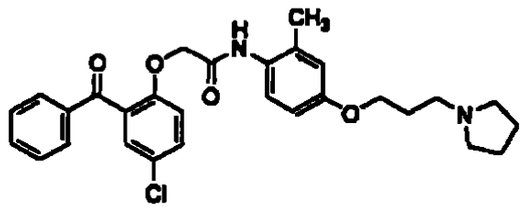

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1130
4433

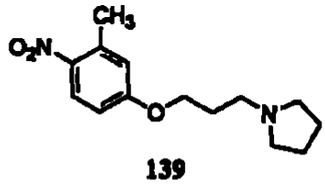
ambiente por 3 h Se formó un precipitado y se filtró El solvente de reacción se eliminó in vacuo El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo (3 1, v/v) Las fracciones que contienen el producto se combinaron y los solventes se eliminaron in vacuo para proporcionar un rendimiento de 50% MS (APCI(+)) m+Na/z 404 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 85 (s, 1H), 7 85-7 0 (m, 13H), 4 95 (s, 2H)

Ejemplo 64



138

Paso A



139

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

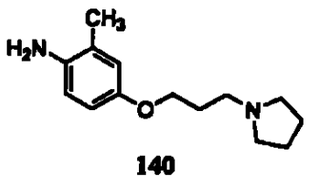

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA MEXICO DISTRITO FEDERAL



1131
AA34

4-(3-bromopropoxı)-2-metıl-1-nıtrobenceno (8 0 g, 29 2 mmol, el cual se puede preparar de acuerdo al método encontrado en la Patente, Wellcome Fundatıon, GB 982572, 1960, Chem Abstr , EN, 63 2928b, 1965), pırrolıdına (92 5 mL, 29 2 mmol) y K_2CO_3 (5 0 g, 35 mmol) se mezclaron juntos en DMF (30 mL) a temperatura ambiente por 16 h La mezcla de reacción se fıltró y los solventes se elımınaron bajo presión reducıda para dejar un aceıte y se dısolvıó en CH_2Cl_2, se lavó con NaOH acuoso (1N), agua, se secó y los solventes se elımınaron bajo presión reducıda El producto se purıfıcó por cromatografía ınstantánea usando 95 5 dıclorometano/metanol como eluyente para producır el **139** como un aceıte naranja (7 5 g, 97%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 84 (m, 4H), 2 06 (ddd, 2H), 2 57 (m, 6H), 2 58 (s, 3H), 4 14 (t, 2H), 6 84 (m, 3H), 8 10 (d, 1H)

Paso B



140

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

275


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 39
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1132
4135

En un frasco de Parr agitado se colocaron el compuesto **139** (7 5 g, 28 4 mmol), Pd/C (0 75 g, 10%), y EtOH (300 mL) El frasco se presurizó a 5 atm con gas hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar el **140** como un aceite naranja (6 0 g, 98%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 84 (m, 4H), 1 98 (ddd, 2H), 2 19 (s, 3H), 2 42 (m, 6H), 3 28 (br s, 1H), 3 98 (t, 2H), 6 84 (m, 3H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105** (1 0 g, 3 9 mmol), amina **140** (1 22 g, 3 9 mmol), HOBt (5 25 g, 3 9 mmol), EDAC (0 9 g, 4 7 mmol), trietilamina (1 3 mL, 3 9 mmol) y DMF (50 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol como eluyente para proporcionar el **138** como un aceite naranja (0 84 g, 36%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 07 (s, 3H), 2 11 (m, 6H), 2 30 (ddd, 2H), 3 22 (m, 4H), 4 01

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

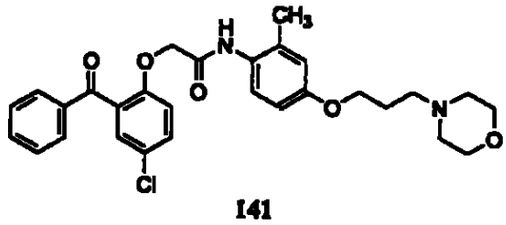

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1136 1133

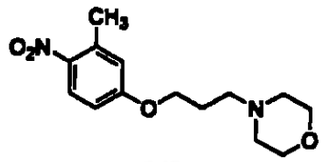
(t, 2H), 4 63 (s, 2H), 6 65 (m, 2H), 7 01-7 55 (m, 6H), 7 79 (dd, 2H), 7 98 (s, 1H), 8 13 (s, 1H)

Ejemplo 65



141

Paso A



142

Se utilizaron 4-(3-bromopropoxi)-2-metil-1-nitrobenceno, y morfolina (5 0 g, 18 2 mmol) de la misma manera como para preparar el compuesto **139** El compuesto **142** se obtuvo como un aceite (5 1 g, 100%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 02 (ddd, 2H), 2 38-2 56 (m, 6H), 2 64 (s, 3H), 3 73 (m, 4H), 4 11 (t, 2H), 6 81 (m, 2H), 8 09 (d, 1H)

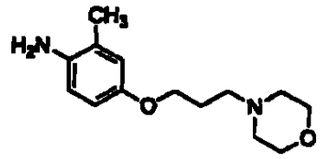
Paso B

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

277

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 41
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

1134
1139



143

El compuesto **142** (5 1 g, 18 2 mmol) se usó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140** Se obtuvo la amina **143** como un aceite (4 3 g, 95%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 94 (ddd, 2H), 2 19 (s, 3H), 2 49-2 54 (m, 6H), 3 39 (br s, 1H), 3 75 (m, 4H), 3 96 (t, 2H), 6 64-6 70 (m, 3H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **143**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **141** como un aceite (1 3 g, 67%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 98 (ddd, 2H), 2 11 (s, 3H), 2 48-2 56 (m, 6H), 3 75 (m, 4H), 4 02 (t, 2H), 4 68 (s, 2H), 6 6-7 37 (m, 9H), 7 86 (d, 2H), 8 11 (s, 1H)

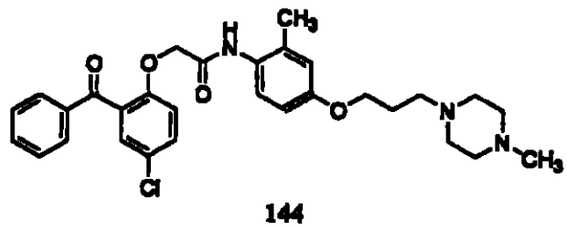
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL DISTRITO FEDERAL



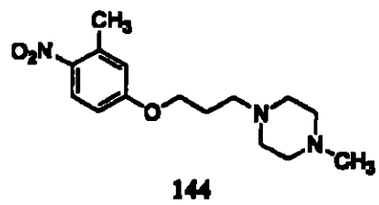
1138
1135

Ejemplo 66



144

Paso A



144

Se utilizaron 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, y 1-metilpiperazina (5 0 g, 18 2 mmol) de la misma manera como para preparar el compuesto **139** Se obtuvo el compuesto **144** como un aceite (3 4 g, 63%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 98 (ddd, 2H), 2 26 (s, 3H), 2 38-2 60 (m, 10H), 2 65 (s, 3H), 4 11 (t, 2H), 6 80 (m, 2H), 8 10 (d, 1H)

Paso B

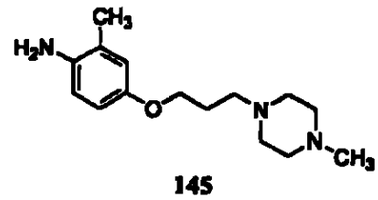
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

279


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4139 1136



145

El compuesto **144** (3 4 g, 12 5 mmol) se utilizó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140** Se obtuvo la amina **145** como un aceite (3 1 g, 95%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 88 (ddd, 2H), 2 10 (s, 3H), 2 25 (s, 3H), 2 26-2 65 (m, 10H), 3 35 (br s, 1H), 3 89 (t, 2H), 6 50-6 70 (m, 3H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **145**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **144** como un aceite (0 95 g, 47%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 92 (m, 2H), 2 05 (s, 3H), 2 29 (s, 3H), 2 40-2 70 (m, 10H), 3 39 (s, 1H), 3 95 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 70 (s, 2H), 6 90 (d, 1H), 6 72-7 60 (m, 5H), 7 81 (d, 2H), 8 06 (s, 1H)

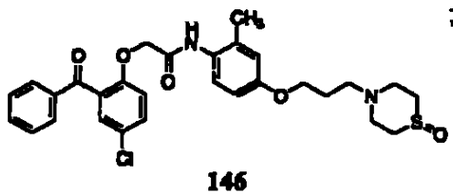
LIC MARCELA SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



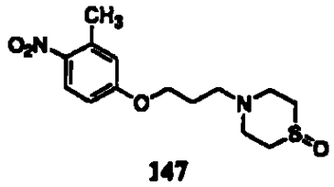
1440
1137

Ejemplo 67



146

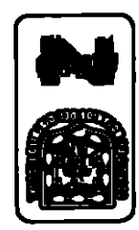
Paso A



147

El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, y tiomorfolin-1-óxido (5 0 g, 18 2 mmol, el cual se preparó de acuerdo a Nachtergaele, Willy A , Anteunis, Marc J O , Bull Soc Chim Belg , EN, 89, 7, 1980, 525-536) se usaron de la misma manera como para preparar el compuesto n139 Se obtuvo el compuesto **147** como un aceite (2 1 g, 37%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 05 (ddd, 2H), 2 65 (s, 3H), 2 63 (t, 2H), 2 65-3 20 (m, 8H), 4 12 (t, 2H), 6 82 (m, 2H), 8 10 (s, 1H)

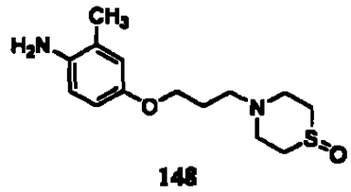
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL




LIC CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MUNICIPIO PREDIAL

1138
4449

Paso B



148

El compuesto **147** (2 1 g, 6 7 mmol) se usó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140** Se obtuvo la amina **148** como un aceite (2 1 g, 98%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 84 (ddd, 2H), 2 15 (s, 3H), 2 58 (t, 2H), 2 65-3 25 (m, 10H), 3 84 (t, 2H), 6 28 (m, 3H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **148**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir **146** como un aceite (0 7 g, 32%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 95 (ddd, 2H), 2 71 (s, 3H), 2 63 (t, 2H), 2 65-3 20 (m, 8H), 4 00 (t, 2H), 4 67 (s,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

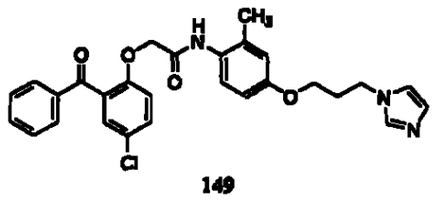

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



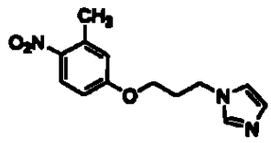
1142 1139

2H), 6 72 (s, 2H), 7 03 (d, 2H), 7,38-7,85 (m, 6H), 7 85 (m, 2H), 8 15 (s, 1H)

Ejemplo 68



149



150

Paso A

Se utilizaron 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, e imidazol (5 0 g, 18 2 mmol) de la misma manera como para preparar el compuesto **139** Se obtuvo el compuesto **150** como un aceite (3 1 g, 61%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 35 (ddd, 2H), 2 66 (s, 3H), 3 64 (d, 2H), 4 00 (d, 2H), 6 8 (s, 2H), 6 95 (d, 2H), 7 11 (d, 2H), 7 53 (s, 1H), 8 10 (d, 1H)

Paso B

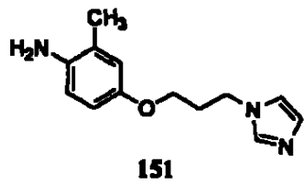
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA No. 47
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1140

1143



151

El compuesto **150** (3 1 g) se usó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140** Se obtuvo la amina **148** como un aceite (0 71 g, 26%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 27 (ddd, 2H), 2 18 (s, 3H), 3 88 (t, 2H), 4 06 (br s, 1H), 4 25 (t, 2H), 6 60 (m, 3H), 6 98 (d, 2H), 7 13 (d, 2H), 7 13 (d, 2H), 7 82 (s, 1H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **151**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **149** como un aceite (1 1 g, 51%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 27 (ddd, 2H), 2 18 (s, 3H), 3 80 (t, 2H), 4 18 (t, 2H), 4 63 (s, 2H), 6 60-7 62 (m, 8H), 7 82 (d, 2H), 8 18 (s, 1H)

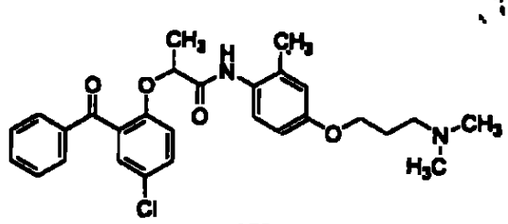
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL D.F.



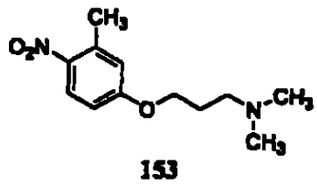
1444 1141

Ejemplo 69



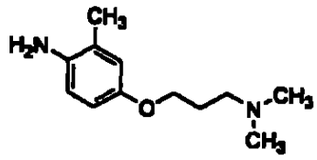
152

Paso A



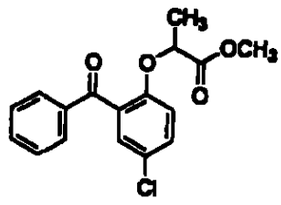
153

Paso B



154

Paso C



155

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

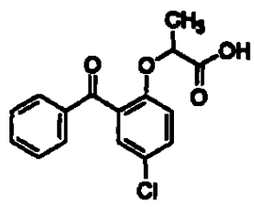

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1142

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzofenona (25 g, 107 4 mmol), 2-bromopropionato de metilo, K_2CO_3 (23 0 g, 1 61 mmol) y acetona (250 mL) se usó de acuerdo al procedimiento general II para producir el **155** como un aceite amarillo (32 0 g, 94%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 22 (d, 3H), 3 64 (s, 3H), 4 62 (q, 1H), 6 78 (d, 1H), 7 22-7 61 (m, 5H)

Paso D

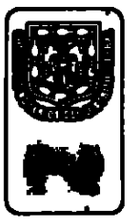


156

Se utilizaron éster **155** (11 g, 34 5 mmol), agua (5 mL) y etanol (150 mL) de acuerdo al procedimiento general III, excepto que hidróxido de sodio (5 mL de una solución 5N, 25 mmol) se usó en lugar de hidróxido de litio Se obtuvo el ácido **156** como un aceite café (4 5 g, 43%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 65 (d, 3H), 4 96 (q, 1H), 7 10-7 98 (m, 8H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

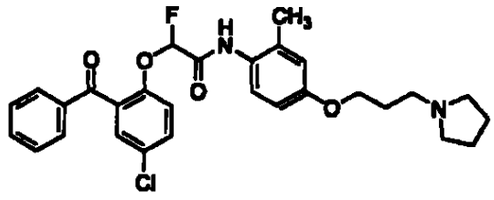


1143
4446

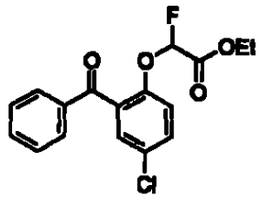
Paso E

Se utilizaron ácido carboxílico 156, amina **154** (0 68 g, 3 3 mmol), EDAC, HOBt y DMF de acuerdo al procedimiento general IV para producir el compuesto **152** como un aceite naranja (1 1 g, 61%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 6 (d, 3H), 1 95 (ddd, 2H), 2 05 (s, 3H), 2 26 (s, 6H), 2 45 (t, 2H), 3 88 (t, 2H), 4 92 (q, 1H), 6 64 (m, 9H), 7 84 (d, 2H), 8 22 (s, 1H)

Ejemplo 70



157

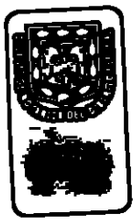


158

Paso A

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
GOBIERNO DE MEXICO DISTRITO FEDERAL

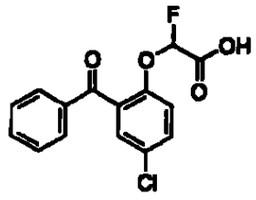


1144

1147

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzofenona (6 3 g, 27 mmol), bromofluoroacetato de etilo, K_2CO_3 (4 5 g, 32 mmol) y DMF (50 mL) se combinó y la mezcla de reacción se dejó agitar a 80°C por 24 h Luego la mezcla se filtró, y se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **158** como un aceite (7 0 g, 77%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 22 (t, 3H), 4 17 (q, 2H), 5 66 (d, 1H), 5 87 (d, 1H), 7 19-8 82 (m, 8H)

Paso B



159

Se utilizaron éster **158**, agua, y etanol (150 mL) de acuerdo al procedimiento general III, excepto que el hidróxido de sodio (5 mL de una solución acuosa 5N) se usó en lugar de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

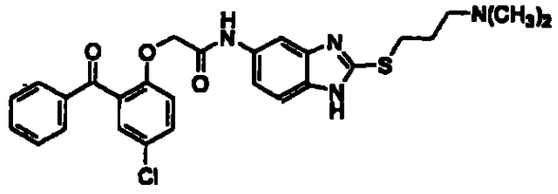


1145
4448

hidróxido de litio Los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **159** como cristales blancos (5 4 g, 84%) ^{1}H NMR, ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5 85 (d, 1H), 6 05 (d, 1H), 7 89 (m, 8H)

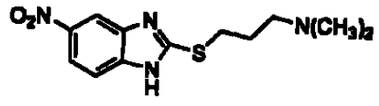
Paso C

Se utilizaron acido carboxílico **159**, amina **140**, EDAC, HOBt y DMF de acuerdo al procedimiento general IV para producir el **157** como una espuma amarilla (0 28 g, 17%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 92 (m, 4H), 2 08 (ddd, 2H), 2 22 (s, 3H), 2 62-2 85 (m, 6H), 4 03 (t, 2H), 5 96 (d, 1H), 6 16 (d, 1H), 6 73 (br s, 2H), 7 30-7 85 (m, 7H), 7 85 (m, 7H), 8 2 (s, 1H)



160

Ejemplo 71



161

Paso A

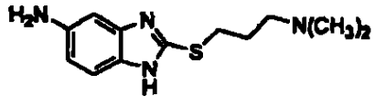
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL





1146
4449

En un matraz de fondo redondo se colocaron 2-mercapto-5-nitrobenzimidazol (2 0 g, 10 2 mmol), K_2CO_3 (2 8 g, 20 4 mmol) y clorhidrato de 3-(N,N-dimetilamino)-1-cloropropano (1 6 g, 10 2 mmol) y DMF (50 mL) La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 24 h, después de este tiempo la DMF se eliminó bajo presión reducida para producir un aceite café El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9 1 de diclorometano/metanol como eluyente para producir el **161** (1 5 g, 54%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 12 (ddd, 2H), 2 24 (s, 6H), 3 68 (t, 2H), 3 28 (t, 2H), 5 28 (s, 1H), 7 24 (dd, 1H), 8 18 (dd, 1H), 8 28 (s, 1H)



162

Paso B

En un frasco de Parr agitado se colocaron el compuesto **161** (1 50 g, 5 36 mmol), Pd/C (0 15 g, 10% p/p), y etanol (300 mL) El

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL





1147
A450

frasco se presurizó a 5 atm con gas hidrógeno y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **162** como un aceite naranja (0 80 g, 58%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 91 (ddd, 2H), 2 27 (s, 6H), 3 18 (t, 2H), 3 47 (br s, 2H), 3 68 (br s, 2H), 6 54 (dd, 1H), 6 71 (s, 1H), 7 26 (dd, 1H), 8 27 (s, 1H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **162**, EDAC, HOBt y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol como eluyente para producir el **160** como cristales blancos (0 24 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 05 (ddd, 2H), 2 48 (s, 6H), 2 96 (t, 2H), 3 20 (br s, 2H), 4 62 (s, 2H), 5 22 (s, 1H), 6 86-8 20 (m, 11H), 9 00 (s, 1H)

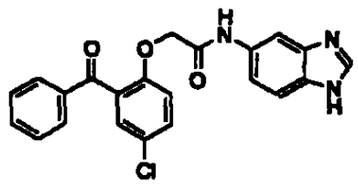
Ejemplo 72

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



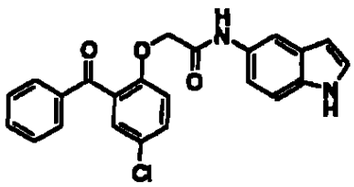
1148



163

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenzimidazol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **163** como cristales blancos (0 28 g, 35%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 66 (s, 2H), 6 97-8 16 (m, 11H), 9 11 (s, 1H), 10 1 (br s, 1H)

Ejemplo 73



164

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminoindol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

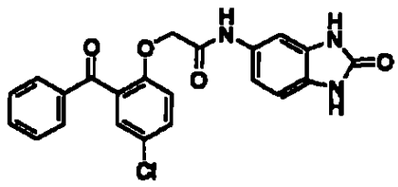

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1149

procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **164** como cristales blancos (0 25 g, 32%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 71 (s, 2H), 6 58 (s, 1H), 7 06-8 72 (m, 14H)

Ejemplo 74



165

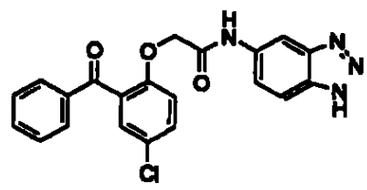
Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenzimidazolona, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **165** como cristales blancos (0 44 g, 27%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 71 (s, 2H), 6 83-7 86 (m, 11H), 9 62 (s, 1H), 10 55 (s, 1H), 10 59 (s, 1H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1150
4453

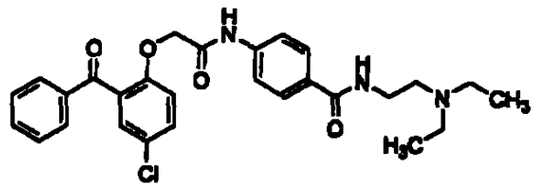


166

Ejemplo 75

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenztriazol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **166** como cristales blancos (0 75 g, 91%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 79 (s, 2H), 7 06-8 61 (m, 11H), 9 81 (s, 1H), 12 60 (br s, 1H)

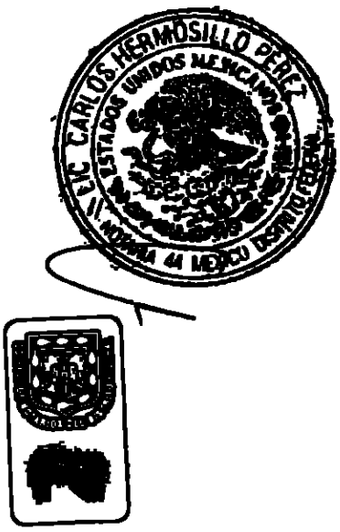
Ejemplo 76



167

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, N1-[2-(dietilamino)etil]-4-aminobenzamida, HOBt,

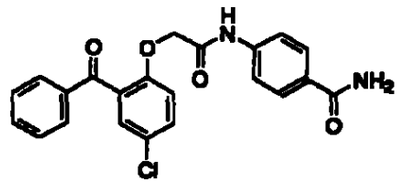
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

4454/1151

EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **167** como cristales blancos (0 12 g, 12%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 21 (t, 6H), 2 83 (q, 4H), 2 90 (dd, 2H), 3 66 (dd, 2H), 4 73 (s, 2H), 7 04-7 95 (m, 13H), 9 43 (s, 1H)

Ejemplo 77



168

Se utilizaron acido carboxilico **105**, 4-aminobenzamida, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 95 5 de diclorometano/metanol para producir el **168** como cristales blancos (0 13 g, 13%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 75 (s, 2H), 5 34 (s, 2H), 7 06-7 97 (m, 12H), 9 53 (s, 1H)

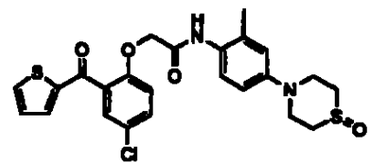
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1152
1455

Ejemplo 78



169

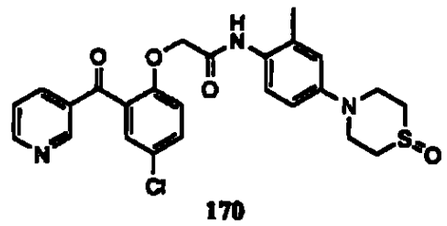
Se utilizaron ácido carboxílico **112** (0 15 g, 0 51 mmol), amina **399** (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 7 g, 0 51 mmol), EDAC (0 98 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El tratamiento del aceite amarillo resultante con éter dietílico proporcionó el **169** (0 052 g, 20%) como un sólido amarillo ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 99 (s, 1H), 8 08 (d, J = 4 8 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 3 2 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 7 50 (s, 1H), 7 20 (m, 3H), 6 84 (s, 1H), 6 78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H), 3 70 (m, 2H), 3 54 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 64 (m, 2H), 2 02 (s, 3H)

Ejemplo 79

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

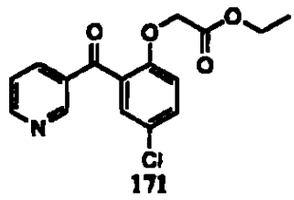

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1456 1153



170

Paso A



171

Se utilizaron fenol **21** (1 5 g, 6 4 mmol), K_2CO_3 (4 4 g, 32 2 mmol), bromoacetato de etilo (0 79 mL, 1 18 g, 7 1 mmol) y acetona (150 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **171** como un aceite (4 0 g, >100%) El producto se usó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 97 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 8 75 (d, J = 4 Hz, 1H), 8 18 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 43 (m, 3H), 6 78 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 4 50 (s, 2H), 4 17 (m, 2H),m 1 20 (m, 3H)

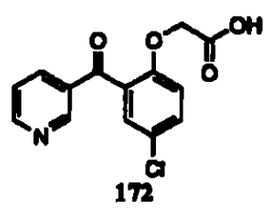
Paso B

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 48 MEXICO DISTRITO FEDERAL



9157 1154



172

Se utilizaron éter **171** (4 0 g, 12 5 mmol), THF (25 mL), agua (12 mL), EtOH (12 mL) y LiOH (1 32 g, 31 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III El tratamiento del gel amarillo resultante con éter proporcionó el **172** (1 09 g, 29%) como un sólido amarillo pálido El producto se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 85 (d, J = 2 Hz, 1H), 8 75 (d, J = 4 8 Hz, 1H), 8 10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 47 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 10 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

Paso C

Se utilizaron ácido carboxílico **172** (0 10 g, 0 34 mmol), amina **399** (0 076 g, 0 34 mmol), HOBt (0 046 g, 0 34 mmol), EDAC (0 19 g, 0 34 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 68 mmol) y DMF

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

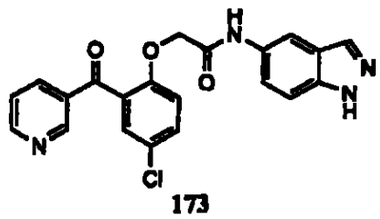

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MOTIVOS DE TIEMPO, DISTRITO FEDERAL



1155
1458

anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El tratamiento del aceite resultante con éter dietílico proporcionó el **170** (0 06 g, 21%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 99 (s, 1H), 8 88 (s, 1H), 8 75 (s, 1H), 8 10 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 49 (m, 2H), 7 20 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 6 81 (s, 1H), 6 75 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 4 67 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 51 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 1 96 (s, 3H)

Ejemplo 80



173

Se utilizaron ácido carboxílico **172** (0 10 g, 0 34 mmol), 5-aminoindazol (0 045 g, 0 34 mmol), HOBt (0 046 g, 0 34 mmol), EDAC (0 19 g, 0 34 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 68 mmol) y DMF anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El tratamiento del aceite resultante

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

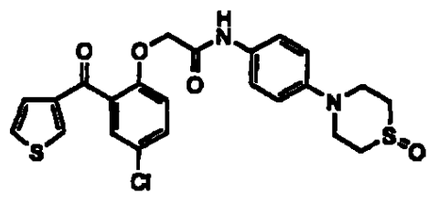

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1156
4459

con éter dietílico proporcionó el **173** (0 067 g, 49%) como un sólido café ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 97 (s, 1H), 9 82 (s, 1H), 8 91 (d, J = 2 Hz, 1H), 8 71 (m, 1H), 8 14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 99 (s, 2H), 7 61 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 50 (m, 2H), 7 44 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 29 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H) MS (ES) 407 (M^+)

Ejemplo 81



174

Se utilizaron ácido carboxílico **119** (0 15 g, 0 51 mmol), amina **399** (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 07 g, 0 51 mmol), EDAC (0 1 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) y DMF anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantanea usando 2% de MeOH CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

300

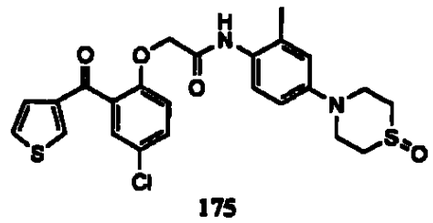

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1157
AA60

aceite amarillo El tratamiento del aceite con éter dietílico proporcionó el **174** (0 065 g, 26%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 61 (s, 1H), 8 26 (s, 1H), 7 62 (m, 1H), 7 58 (m, 2H), 7 45 (m, 3H), 7 16 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 93 (m, 2H), 4 70 (s, 2H), 3 66 (m, 2H), 3 50 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 66 (m, 2H) MS (ES) 489 (M^+)

Ejemplo 82



175

Se utilizaron ácido carboxílico **119** (0 15 g, 0 51 mmol), amina **399** (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 07 g, 0 51 mmol), EDAC (0 1 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) y DMF anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 2% de metanol CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un aceite amarillo El tratamiento del aceite

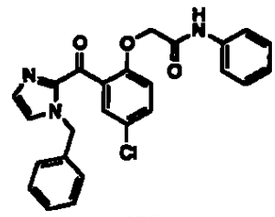
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

4464 1158

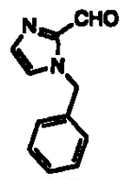
resultante con éter dietílico proporcionó el 175 (0 046 g, 18%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 94 (s, 1H), 7 58 (m, 2H), 7 49 (s, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 18 (m, 2H), 6 78 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 54 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 65 (m, 2H), 2 01 (s, 3H) MS (ES) 503 (M^+)

Ejemplo 83



176

Paso A



177

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno sobre demanda, se disolvió 1-bencilimidazol (2 0 g, 12 6 mmol) en THF anhidro (50 mL) y se enfrió a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco Se adicionó por goteo n-butillitio (8 8 mL de una solución 1 6 M en

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

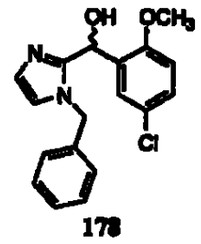



CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1462 1159

hexanos, 13 7 mmol) y la reacción se dejó agitar por 15-20 mın a -78°C Se adicionó por goteo N,N-dımetılformamıda anhıdra (1 3 mL, 0 0013 mmol) y la reacción se dejo agıtar por unós 45 mın adıcıonales a -78°C Cuando se estımo estar completa, la reacción se enfrıó por la adıción por goteo de agua y se extrajo con EtOAc Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y concentraron bajo presión reducıda para proporcıonar el 177 (2 1 g, 88%) como un sólıdo blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 68 (s, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 30 (m, 4H), 7 16 (d, J = 7 Hz, 2H), 5 57 (s, 2H)

Paso B



178

En un matraz de fondo redondo equıpado con una barra agitadora, un embudo de adıción y nıtrógeno sobre demanda, se dısolvıó 2-bromo-4-cloroanısol (1 5 mL, 2 4 g, 11 4 mmol) en éter dietılıco (17 mL) y se enfrıó a -78°C por medıo

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPANOL

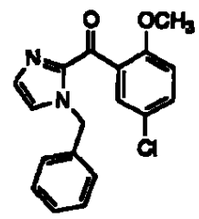

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



AA63 1160

de un baño de acetona/hielo seco N-butilitio (7 8 mL de una solución 1 6 M en hexanos, 12 5 mmol) se adicionó en una manera de goteo por medio de un embudo de adición y la reacción se dejó agitar por 30 min a -78°C, después de este tiempo la reacción se enfrió por la adición por goteo de agua y se extrajo con EtOAc Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el **178** (1 5 g, 42%) como un sólido blanco ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 27 (m, 4H), 7 16 (m, 1H), 7 00 (m, 3H), 6 83 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 71 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6 11 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 5 07 (m, 2H), 4 49 (bs, 1H), 3 73 (s, 3H)

Paso C



179

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda, se colocaron alcohol **178** (1 5 g, 4 6

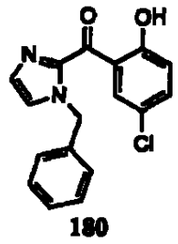
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



mmol), CH_2Cl_2 (55 mL) y MnO_2 (4 0 g, 46 mmol) La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min, después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de gelita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el **179** (1 5 g, >99%) como un gel claro ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 37 (m, 4H), 7 32 (m, 3H), 7 11 (s, 1H), 6 91 (d, J = 12 Hz, 1H), 5 71 (s, 2H), 3 75 (s, 3H)

Paso D



180

Se utilizaron anisol **179** (1 5 g, 4 6 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL) y BBr_3 (12 ml de una solución 1 0M en CH_2Cl_2, 11 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX El aceite café resultante se filtró a través de una almohadilla de silice gel usando CH_2Cl_2 como eluyente y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **180** (0 9 g, 64%) como un

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



4465 1162

sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 46 (s, 1H), 7 34 (m, 9H), 6 96 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 65 (s, 2H)

Paso E

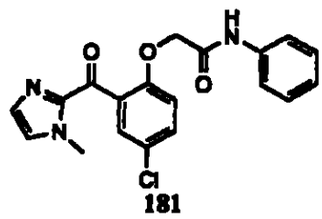
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol **180** (0 1 g, 0 32 mmol), acetona (7 mL), K_2CO_3 (0 22 g, 1 6 mmol) y la amida # (0 058 g, 0 34 mmol) La reacción se dejó agitar a reflujo por 18-24 h, después del cual se vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 3 1 hexanos/acetato de etilo a 1 3 hexanos/acetato de etilo como un gradiente de solvente para proporcionar el **176** (0 077 g, 54%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10 17 (s, 1H), 7 70 (m, 3H), 7 39 (m, 11H), 6 94 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 79 (s, 2H), 4 71 (s, 2H) MS(ES) 445 (M^+), 446 $(M+H)^+$

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

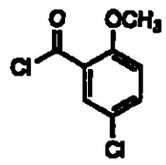


Ejemplo 84



181

Paso A



182

Se utilizaron ácido 5-cloro-o-anísico (7 5 g, 40 2 mmol), CH_2Cl_2 (75 mL), cloruro de oxalilo (3 7 mL, 5 3 g, 42 2 mmol), y N,N-dimetilformamida (4-5 gotas) de acuerdo al procedimiento general V para producir el **182** (8 0 g, 97%) como un aceite amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

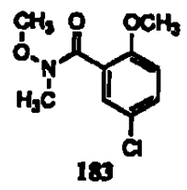
Paso B

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1164

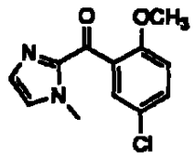
1167



183

Se utilizaron cloruro ácido **182** (8 0 g, 39 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7 6 g, 78 0 mmol), $CHCl_3$ (100 mL), y trietilamina (27 mL, 19 7 g, 195 mmol) de acuerdo al procedimiento general VII El aceite incoloro resultante se trató con éter dietílico para proporcionar el **183** (6 0 g, 67%) como un sólido blanco El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7 40 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 27 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 3 75 (s, 3H), 3 42 (bs, 3H), 3 19 (bs, 3H) MS(ES) 229(M^+)

Paso C



184

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1165-1168

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrogeno a demanda, 1-metilimidazol (2 0 g, 24 4 mmol) se disolvió en éter dietilico (50 mL) y se enfrió a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco Se adicionó por goteo N-butillitio (15 mL de una solución 1 6 M en hexanos, 24 4 mmol) y la reacción se dejó agitar por 30 min a -78°C Se adicionó la amida **183** (5 1 g, 22 2 mmol) como un sólido que mantiene la temperatura de reacción a -78°C Cuando se juzgó estar completa, la reacción se enfrió por la adición por goteo de agua y se extrajo con EtOAc Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el **184** (3 3 g, 55%) 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7 60 (s, 1H), 7 53 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 17 (m, 1H), 7 13 (s, 1H), 4 03 (s, 3H), 3 73 (s, 3H)

Paso D

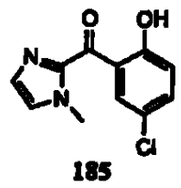
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
ICL-S — ESPAÑOL

309





1169
1166



185

Se utilizaron anisol **184** (3 3 g, 13 2 mmol), CH_2Cl_2 (60 mL), y BBr_3 (53 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 53 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX para proporcionar el **185** (2 0 g, 69%) como un sólido amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 90 (s, 1H), 7 83 (d, J = 2 Hz, 1H), 7 62 (s, 1H), 7 56 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 04 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 03 (s, 3H)

Paso E

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol **185** (0 15 g, 0 67 mmol), acetona (5 mL), K_2CO_3 (0 46 g, 3 3 mmol), y la amida **142** (0 12 g, 0 70 mmol) La reacción se dejo agitar a reflujo por 18-24 h, después de este tiempo la reacción se

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

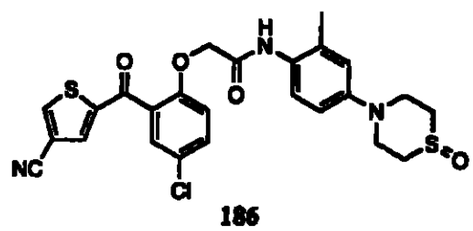

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4470
1167

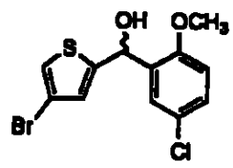
vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3 1 hexano/EtOAc a 1 3 hexanos/EtOAc como un gradiente de solvente para proporcionar el **181** (0 065 g, 25%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 06 (s, 1H), 7 55 (m, 5H), 7 29 (t, J = 8 Hz, 2H), 7 10 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 4 02 (s, 3H)

Ejemplo 85



186

Paso A



187

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

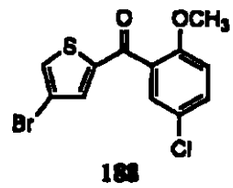

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 16 DE SEPTIEMBRE No. 11
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4774/168

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno a demanda se adicionaron 2-bromo-4-cloroanisol (9 8 mL, 15 7 g, 71 3 mmol) y THF anhidro (120 mL) y la reacción se enfrió a -78°C por medio de un baño acetona/hielo seco Se adicionó por goteo N-butillitio (45 mL de una solución 1 6M en hexanos, 72 mmol) y la reacción se dejó agitar por 30 min a -78°C Se adicionó 4-bromo-2-tiofencarboxaldehido (15 g, 79 mmol) y la temperatura de reacción se mantuvo a -78°C Cuando se juzgó estar completa, la reacción se enfrió por la adicion por goteo de agua y se extrajo con acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el **187** (16 3 g, 62%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso B



188

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

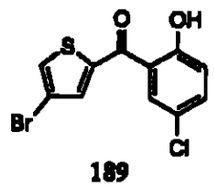

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 DEL DISTRITO FEDERAL



1169

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron el alcohol **187** (16 3 g, 49 mmol), CH_2Cl_2 (200 mL), y MnO_2 (21 1 g, 240 mmol) La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 18-24 h, después de este tiempo la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **188** (2 3 g, 14%) como un aceite naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 19 (s, 1H), 7 55 (m, 1H), 7 45 (m, 2H), 7 19 (d, J = 9 Hz, 1H), 3 72 (s, 3H)

Paso C

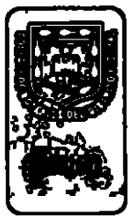


189

Se utilizaron anisol **188** (2 3 g, 7 0 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL), y BBr_3 (21 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 21 mmol) de acuerdo al procedimiento general para proporcionar el **189**

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

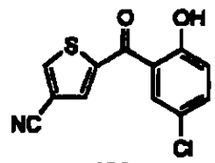

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



AA73 1170

(2 1 g, 94%) como un sólido amarillo El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10 45 (s, 1H), 8 24 (s, 1H), 7 57 (d, J = 1 2 Hz, 1H), 7 46 (m, 2H), 7 02 (d, J = 9 Hz, 1H)

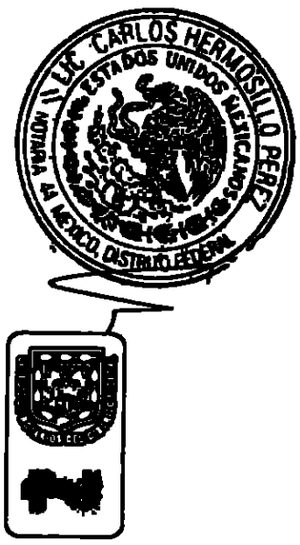
Paso D



190

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol **189** (2 1 g, 6 6 mmol), N-metilpirollidinona (100 mL), y CuCN (1 2 g, 13 2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo por 2-5 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se trataron con carbón activado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El aceite café

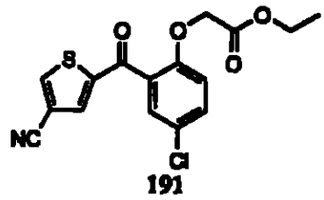
LIC. MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1774
1171

resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 5% MeOH/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el **190** (0 5 g, 29%) como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 11 (s, 1H), 8 26 (s, 1H), 7 85 (s, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 51 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso E



191

Se utilizaron fenol **190** (0 5 g, 1 9 mmol), K_2CO_3 (0 66 g, 4 7 mmol), bromoacetato de etilo (0 2 mL, 0 32 g, 1 9 mmol) y acetona (20 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **191** como un aceite claro (0 7 g, >100%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 00 (s, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 62 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 17

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

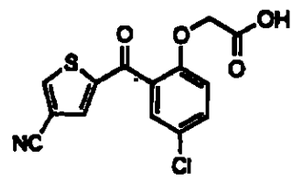

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



4475
2172

(d, J = 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H), 4 07 (m, 4H), 1 21 (m, 3H)

Paso F



192

Se utilizaron éster **191** (0 7 g, 2 mmol), THF (10 mL), agua (5 mL), EtOH (5 mL) y LiOH (0 2 g, 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **192** (0 5 g, 80%) como un gel naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificacion o caracterizacion adicional

Paso G

Se utilizaron ácido carboxílico **192** (0 16 g, 0 49 mmol), amina **399** (0 13 g, 0 34 mmol), HOBt (0 079 g, 0 34 mmol), EDAC (0 14 g, 0 34 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

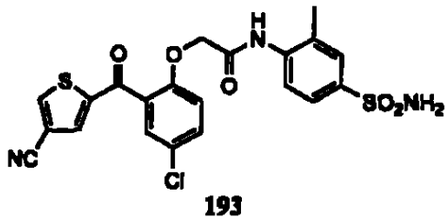

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEÑA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1173
1176

procedimiento general IV El tratamiento del producto resultante con éter dietílico proporcionó **186** (0 052 g, 21%) como un solido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 11 (s, 1H), 8 49 (s, 1H), 8 12 (s, 1H), 7 62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 53 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 84 (s, 1H), 6 77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4 77 (s, 2H), 3 70 (m, 2H), 3 52 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 2 03 (s, 3H) MS(ES) 528 (M^+)

Ejemplo 86



193

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el ácido **192** (0 36 g, 1 1 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) y cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 14 g, 1 1 mmol) La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó N,N-dimetilformamida (1-2 gotas) La

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

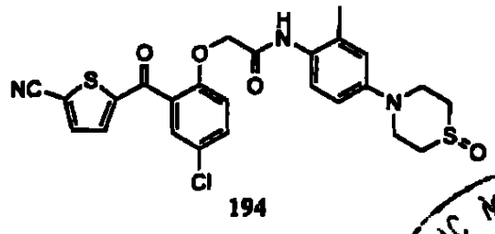

LIC. CARLOS ARTEMO SILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1174
4477

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 30-60 mın, después de este tıempo la mezcla se concentró bajo presión reducıda para producır el cloruro ácido el cloruro ácido, acetonıtrılo (20 mL), trıetılamına (0 4 mL, 0 29 g, 2 9 mmol) y la sulfonamıda (0 26 g, 1 4 mmol) se combınaron y se dejaron agıtar a temperatura ambıente por 18-24 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se vertió en un embudo de separación que contıene agua y acetato de etılo Los orgánıcos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se fıltraron y los solventes se elımınaron bajo presıon reducıda El gel resultante se trató con éter dıetílıco para proporcıonar el **193** (0 11 g, 20%) como un sólıdo amarıllo pálıdo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 45 (s, 1H), 8 95 (s, 1H), 8 11 (s, 1H), 7 61 (m, 6H), 7 23 (s, 2H), 4 87 (s, 2H), 2 23 (s, 3H)

Ejemplo 87



194

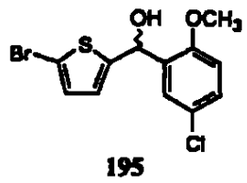
LIC MANUEL M SOTO
LSPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



AA79 1175

Paso A

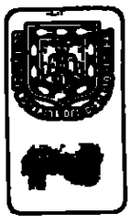


195

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno a demanda se adicionó 2-bromo-4-cloroanisol (9 8 mL, 15 7 g, 71 3 mmol) y eter dietílico (250 mL) La reacción se enfrió a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco, y se adiciono por goteo n-butillitio (45 mL de una solución 1 6 M en hexanos, 72 mmol), la reacción se dejó agitar a -78°C, después del cual se adicionó 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído (15 g, 79 mmol) Cuando se juzgo estar completa, la reacción se enfrió por la adicion por goteo de agua y se extrajo con acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el **195** (20 g, 77%) El producto se

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

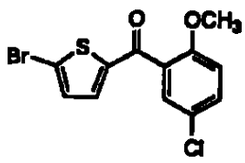

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1176
AA77

usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

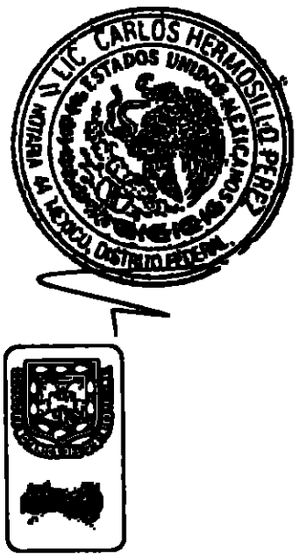
Paso B



196

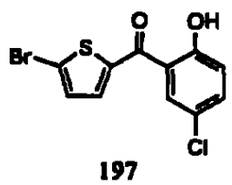
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó el alcohol **195** (20 g, 60 mmol), CH_2Cl_2 (300 mL), y MnO_2 (15 6 g, 180 mmol) La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 90 min, después de este tiempo se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el **196** (15 3 g, 77%) como un aceite amarillo pálido El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 55 (m, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 33 (t, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 26 (t, J = 3 Hz, 1H), 7 17 (m, 1H), 3 72 (s, 3H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 TLALPAN, DISTRITO FEDERAL

1177
4480

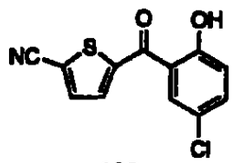
Paso C



197

Se utilizaron anisol **196** (8 2 g, 25 mmol), CH_2Cl_2 (175 mL), y BBr_3 (74 mL de una solucion 1 0 M en CH_2Cl_2, 74 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX para proporcionar el **197** (6 8 g, 87%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 35 (s, 1H), 7 39 (dd, J = 2 4, 6 Hz, 1H), 7 35 (m, 4H), 6 94 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H)

Paso D



198

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se

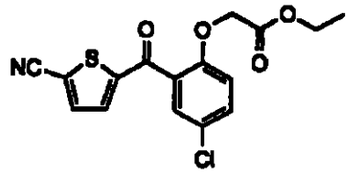
LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


H. LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

1178
4484

adicionó el fenol **197** (8 5 g, 27 mmol) N-metilpirrolidinona (350 mL), y cianuro de cobre (I) (4 8 g, 54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2-5 h Cuando se juzgó estar completa, la reaccion se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un vaso de laboratorio que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se trataron con carbón activado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a traves de una almohadilla de celita y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El aceite café resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ como eluyente para proporcionar el **198** (6 8 g, 21%) como un sólido amarillo ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10 57 (s, 1H), 8 04 (t, J = 2 Hz, 1H), 7 68 (m, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 03 (d, J = 8 4 Hz, 1H) MS(ES) 262 $(M-H)^-$

Paso E



199

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

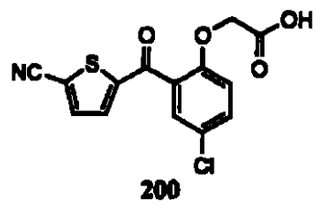

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. INSURGENTES NORTE
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1179
1182

Se utilizaron fenol **198** (1 5 g, 5 7 mmol), K_2CO_3 (3 9 g, 29 mmol), bromoacetato de etilo (0 7 mL, 1 1 g, 6 3 mmol) y acetona (12 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **199** como un aceite claro (2 0 g, >100%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificacion o caracterización adicional

Paso F

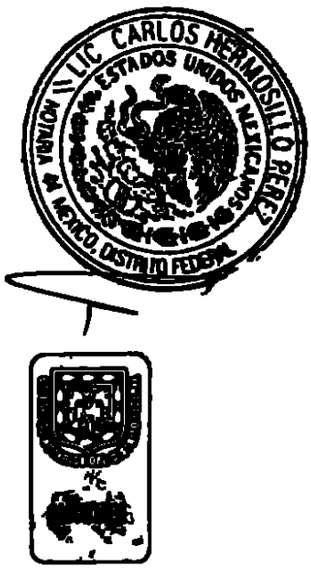


200

Se utilizaron éster **199** (2 0 g, 5 7 mmol), THF (20 mL), agua (10 mL), EtOH (10 mL) y LiOH (1 0 g, 22 8 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **200** (0 42 g, 23%) como un gel naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso G

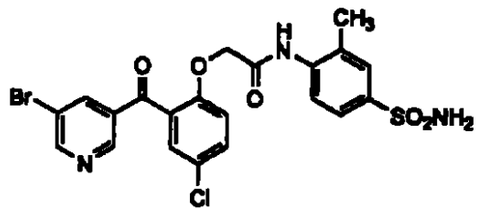
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PERES
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1180
4483

Se utilizaron ácido carboxílico **200** (0 42 g, 1 3 mmol), amina **399** (0 36 g, 1 6 mmol), HOBt (0 22 g, 1 6 mmol), EDAC (0 38 g, 2 0 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El aceite café resultante se purifico por cromatografia instantanea usando 2% de $MeOH/CH_2Cl_2$ como eluyente El tratamiento del producto resultante con éter dietilico proporcionó el **194** (0 071 g, 10%) como un sólido blanco ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 83 (d, J = 4 5 Hz, 1H), 7 69 (m, 2H), 7 61 (s, 1H), 7 27 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 18 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 90 (s, 1H), 6 83 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H), 3 76 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 2 93 (m, 2H), 2 71 (m, 2H), 2 07 (s, 3H)

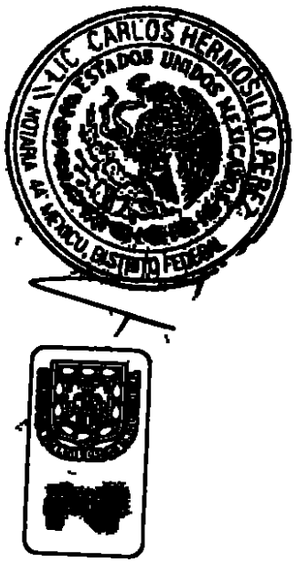
Ejemplo 88

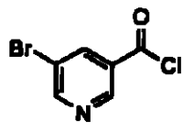


201

Paso A

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

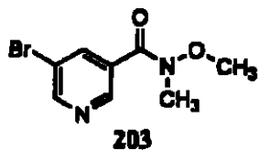

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



202

Se utilizaron ácido 5-bromonicotínico (5 0 g, 0 025 mol), cloruro de oxalilo (2 4 mL, 3 5 g, 0 027 mol), cloruro de metileno (125 mL), y N,N-dimetilformamida (2 gotas) de acuerdo al procedimiento general V para proporcionar el **202** (6 0 g, >100%) como un sólido blanco El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 04 (d, J = 1 5 Hz, 1H), 8 97 (d, J = 2 1 Hz, 1H), 8 44 (t, J = 18 Hz, 1H)

Paso B



203

Se utilizaron cloruro ácido **202** (4 0 g, 0 018 mol), clorhidrato de N,O-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

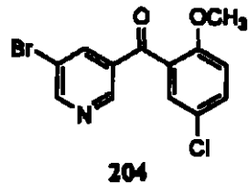

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1182
1185

dimetilhidroxilamina (3 5 g, 0 036 mol), Et$_3$N (7 5 mL, 5 5 g, 0 054 mol), y $CHCl_3$ (150 mL) de acuerdo al procedimiento general VII para proporcionar el **203** (3 2 g, 74%) como un aceite amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8 72 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 8 20 (t, J = 2 Hz, 1H), 3 53 (s, 3H), 3 25 (s, 3H)

Paso C



204

Se utilizaron amida **203** (1 8 g, 7 3 mmol), n-butillitio (5 0 mL de una solucion 1 6 M en hexanos, 8 0 mmol), 2-bromo-4-cloroanisol (1 0 mL, 1 6 g, 7 3 mmol), y éter dietilico (20 mL) de acuerdo al procedimiento general VIII El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexanos acetato de etilo como eluyente para producir el **204** (1 5 g, 63%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400

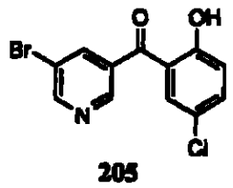
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

A86
1183

MHz, DMSO-d_6) δ 8 93 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 8 71 (d, J = 2 Hz, 1H), 8 21 (t, J = 2 Hz, 1H), 7 63 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 22 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 3 65 (s, 3H)

Paso D



205

Se utilizaron anisol **204** (2 0 g, 6 1 mmol), BBr_3 (18 4 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 18 4 mmol), y CH_2Cl_2 (50 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **205** (3 4 g, >100%) como una espuma amarilla El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 57 (s, 1H), 8 91 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 8 75 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 8 21 (t, J = 2 Hz, 1H), 7 48 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 41 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 97 (d, J = 8 8 Hz, 1H) MS(ES) 314 $(M+H)^+$, 312 $(M-H)^-$

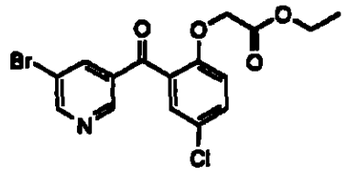
LIC MANUEL M SOTO
Public Translator
ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1487
1184

Paso E



206

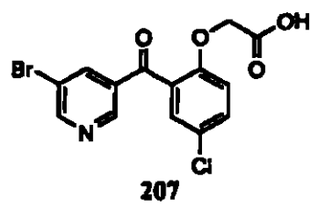
Se utilizaron fenol **205** (0 55 g, 1 7 mmol), bromoacetato de etilo (0 21 mL, 0 32 g, 1 9 mmol), K_2CO_3 (0 73 g, 5 3 mmol), y acetona (25 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **206** (0 58 g, 83%) como un aceite rojo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 97 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 8 84 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 8 30 (t, J = 1 8 Hz, 1H), 7 66 (dd, J = 2 7, 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H), 4 18 (m, 2H), 1 2 (m, 3H)

Paso F

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 17
MEXICO, DISTRITO FEDERAL





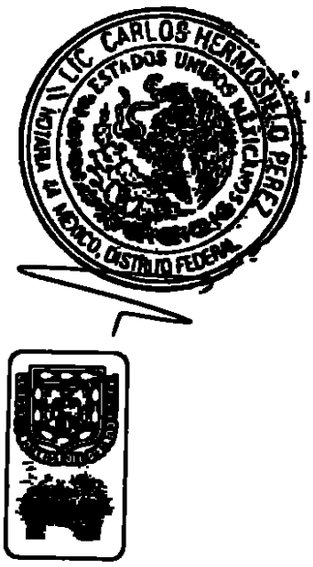
207

Se utilizaron ester **206** (0 58 g, 1 45 mmol), LiOH (0 15 g, 3 64 mmol) y una solucion de THF, EtOH, y agua (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III El residuo naranja resultante se trato con éter dietílico para producir el **207** (0 2 g, 42%) como un solido amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso G

Se utilizaron el ácido **207** (91 mg, 0 25 mmol), cloruro de oxalilo (0 023 mL, 33 mg, 0 26 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (42 mg, 0 23 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1 25 mmol), acetona (10 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento

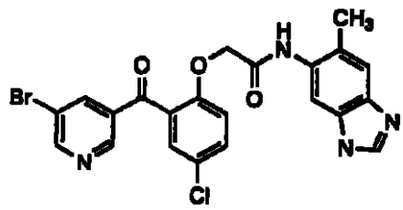
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1186
4489

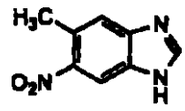
general VI El resıduo amarıllo resultante se lavó con varıas porcıones de eter dietılıco para producır el **201** (20 mg, 15%) como un sólıdo amarıllo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 41 (s, 1H), 8 89 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 8 83 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 8 29 (t, J = 2 Hz, 1H), 7 65 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 62 (s, 1H), 7 58 (m, 2H), 7 53 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 22 (m, 3H), 4 79 (s, 2H), 2 15 (s, 3H) MS(ES) 538 $(M-H)^-$

Ejemplo 89



208

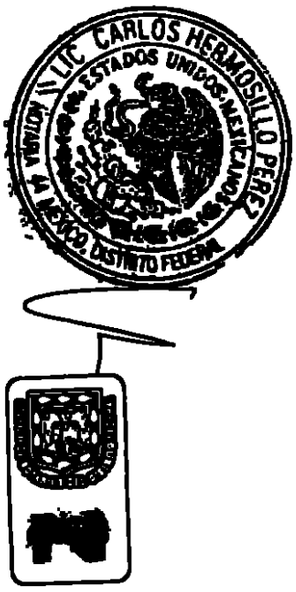
Paso A



209

A un matraz de fondo redondo equıpado con una barra agıtadora se adıcionó 5-metılbenzımıdazol (4 0 g, 0 030 mol), y H_2SO_4

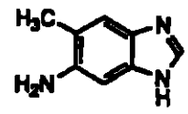
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

4490
1187

concentrado (65 mL) La reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó en porciones nitrato de potasio (2 75 g, 0 027 mol) Después de la agitación por 1 h, la reaccion se vertió sobre hielo y se adicionó Na_2CO_3 solido para ajustar a pH >8 La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida para producir un solido amarillo El sólido se recristalizó usando 1 1 metanol agua, haciendo seguro filtrar cualquier material no disuelto mientras la mezcla se calentó, para obtener **209** (1 8 g, 34%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 96 (bs, 1H), 8 48 (s, 1H), 8 34 (s, 1H), 7 65 (s, 1H), 2 64 (s, 3H) MS(ES) 222 $(M-H)^-$

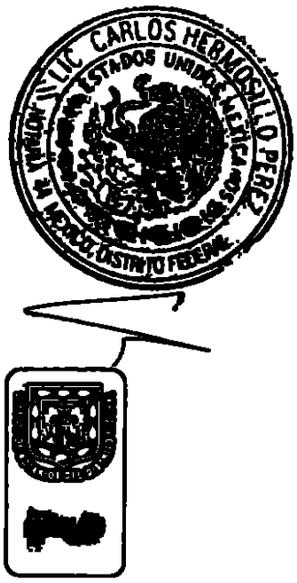
Paso B



210

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1A91
1188

adicionó el derivado nitro **209** (2 2 g, 0 012 mol), etanol absoluto (75 mL), y paladio sobre carbón (0 23 g de 10% Pd/C, 10% en peso) El recipiente se coloco en un aparato de hidrogenación a 50 psig por 16 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presion reducida para proporcionar un residuo El residuo se lavó varias veces con éter dietilico para producir **210** (1 0 g, 57%) como un sólido color rosa A temperatura ambiente, el producto existe como una mezcla de tautómeros ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 100°C) δ 11 60 (bs, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 20 (s, 1H), 6 82 (s, 1H), 4 39 (bs, 2H), 2 20 (s, 3H) MS(ES) 148 $(M+H)^+$

Paso C

Se utilizaron el ácido **207** (0 1 g, 0 27 mmol), HOBt (40 mg, 0 27 mmol), EDAC (52 mg, 0 27 mmol), anilina **210** (40 mg, 0 27 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 2%

LIL MARCELA SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

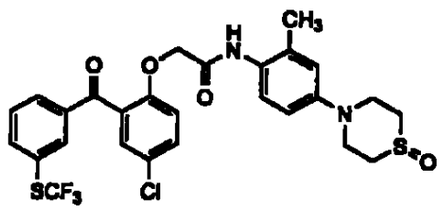

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1189
A92

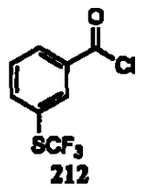
MeOH 1% Et_3N $CHCl_3$ como eluyente para producir el **208** (7 6 mg, 5%) como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 18 (s, 1H), 8 85 (m, 2H), 8 30 (s, 1H), 8 12 (s, 1H), 7 66 (d, J = 7 Hz, 1H), 7 53 (m, 2H), 7 37 (m, 1H), 7 23 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H), 2 12 (s, 3H) MS(ES) 501 $(M+H)^+$

Ejemplo 90



211

Paso A



212

Se utilizaron ácido 3-(trifluorometiltio)benzoico (2 0 g, 9 0 mmol), cloruro de oxalilo (0 8 mL, 1 14 g, 9 0 mmol),

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

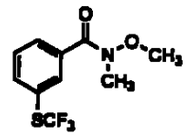

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1190
4493

cloruro de metileno (50 mL), y N,N-dimetilformamida (4 gotas) de acuerdo al procedimiento general V para proporcionar el **212** (2 0 g, 94%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso B

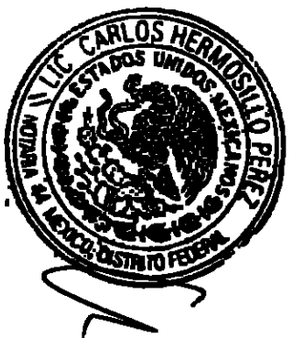


213

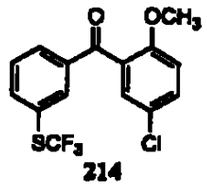
Se utilizaron cloruro ácido **212** (2 0 g, 8 3 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2 0 g, 20 5 mmol), Et_3N (2 4 mL, 1 7 g, 16 8 mmol), y $CHCl_3$ (40 mL) de acuerdo al procedimiento general VII para proporcionar el **213** (1 6 g, 70%) como un aceite claro El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 87 (s, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 60 (t, 1H), 3 50 (s, 3H), 3 24 (s, 3H)

Paso C

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 14
MEXICO, DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

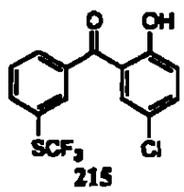




214

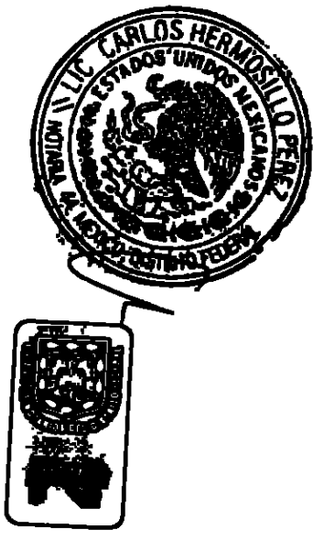
Se utilizaron la amida **213** (0 8 g, 3 0 mmol), n-butillitio (1 3 mL de una solución 2 5 M en hexanos, 3 3 mmol), 2-bromo-4-cloroanisol (0 41 mL, 0 66 g, 3 0 mmol), y eter dietilico (10 mL) de acuerdo al procedimiento general VII El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexanos acetato de etilo como eluyente para producir el **214** (0 56 g, 55%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 87 (m, 2H), 7 68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 60 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 21 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 3 62 (s, 3H)

Paso D



215

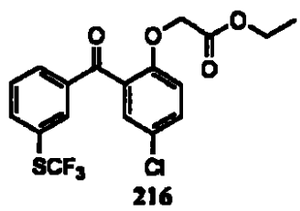
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

4A95
1192

Se utilizaron anisol **214** (0,56 g, 1,6 mmol), BBr_3 (2 0 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 2 0 mmol), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **215** (0 45 g, 86%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 42 (s, 1H), 7 95 (m, 2H), 7 87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 66 (t, J = Hz, 1H), 7 44 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 35 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 1H) MS(ES) 331 $(M-H)^-$

Paso E



216

Se utilizaron fenol **215** (0 45 g, 1 4 mmol), bromoacetato de etilo (0 17 mL, 0 25 g, 1 5 mmol), K_2CO_3 (0 48 g, 2 5 mmol), y acetona (20 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **216** (0 6 g, >100%) como un aceite amarillo El producto se usó en el

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

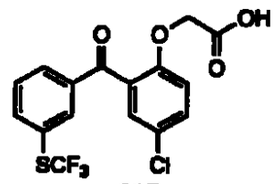

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



AA96 1193

siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso F



217

Se utilizaron éster **216** (0 6 g, 1 4 mmol), LiOH (0 15 g, 3 64 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (15 mL) de acuerdo al procedimiento general III El aceite amarillo resultante se trató con hexanos para producir el **217** (0 2 g, 36%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 13 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 8 06 (s, 1H), 7 92 (d, J = 7 2 Hz, 1H), 7 60 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 7 46 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 33 (d, J = 2 4 hz, 1H), 6 85 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 3 96 (s, 2H) MS(ES) 389 $(M-H)^-$

Paso G

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

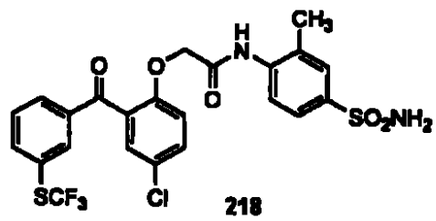

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



4197
1194

Se utilizaron el ácido **217** (50 mg, 0 13 mmol), HOBt (18 mg, 0 13 mmol), EDAC (25 mg, 0 13 mmol), anilina **399** (29 mg, 0 13 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ como eluyente y se trató con varias porciones de hexanos para producir el **211** (40 mg, 51%) como un solido beige ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 92 (s, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 96 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7 94 (d, J = 1 2 Hz, 1H), 7 64 (m, 2H), 7 49 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 6 81 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 75 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 65 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 51 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 64 (m, 2H), 1 96 (s, 3H) MS(ES) 597 (M^+), 596 $(M-H)^-$

Ejemplo 91



218

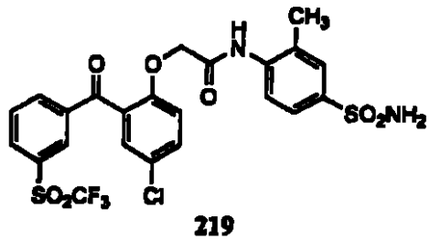
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

7A98
1195

Se utilizaron el ácido **217** (70 mg, 0 18 mmol), cloruro de oxalilo (0 017 mL, 25 mg, 0 20 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro acido Se utilizaron el cloruro ácido, la anilina **466** (39 mg, 0 21 mmol), $NaHCO_3$ (84 mg, 1 0 mmol), acetona (7 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El sólido amarillo resultante se lavó con un mínimo de éter dietílico para producir el **218** (50 mg, 45%) como un sólido blanco ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 44 (s, 1H), 8 38 (m, 3H), 8 01 (m, 1H), 7 70 (m, 5H), 7 31 (m, 3H), 4 80 (s, 2H), 2 16 (s, 3H) MS(ES) 559 (M^+)

Ejemplo 92



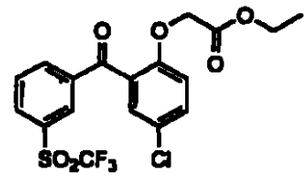
219

Paso A

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

AA99 1196



220

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un embudo de adición, se colocaron el ester **216** (0 56 g, 1 34 mmol) y CH_2Cl_2 (25 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C Una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó por goteo por medio del embudo de adición y la mezcla resultante se dejó agitar a 0°C por 0 5 h, después de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 16 h adicionales Cuando se juzgó estar completa, la reaccion se enfrió con 10% de una solucion de metabisulfito de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 Los orgánicos se colectaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **220** (0 56 g, 93%) como un aceite amarillo pálido El

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

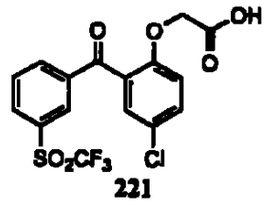
240





producto se usó en la siguiente reacción sin purificacion adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8 38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 22 (s, 1H), 7 96 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 7 62 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 55 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 17 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H), 4 05 (m, 2H), 1 21 (m, 3H)

Paso B



221

Se utilizaron ester **220** (0 56 g, 1 2 mmol), LiOH (0 13 g, 3 1 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (15 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **221** (0 1 g, 19%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso C

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

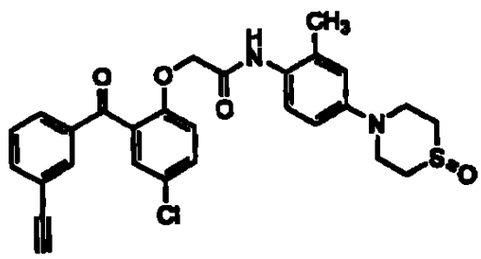

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1198
A204

Se utilizaron acido **221** (100 mg, 0.324 mmol), cloruro de oxalilo (0 023 mL, 33 mg, 0 26 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (41 mg, 0 22 mmol), $NaHCO_3$ (100 mg, 1 2 mmol), acetona (10 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **219** (72 mg, 51%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 8 01 (s, 1H), 7 96 (m, 2H), 7 61 (m, 6H), 7 49 (s, 1H), 7 23 (m, 2H), 4 76 (s, 2H), 2 12 (s, 3H)

Ejemplo 93



222

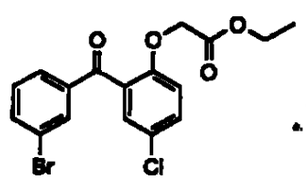
Paso A

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



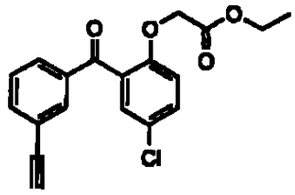
1199
1202



223

Se utilizaron fenol **432** (10 g, 0 032 mol), bromoacetato de etilo (3 5 mL, 5 3 g, 0 032 mol), K_2CO_3 (11 g, 0 080 mol), y acetona (120 mL) de acuerdo al procedimiento general II para producir el **223** (11 5 g, 91%) como un aceite amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 82 (m, 2H), 7 68 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 53 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 44 (m, 2H), 7 09 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 04 (q, J = 7 2 Hz, 2H), 1 13 (m, 3H)

Paso B



224

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

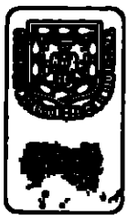

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó el ester **223** (1 5 g, 3 8 mmol), trimetilsililacetileno (0 6 mL, 0 4 g, 4 1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0 31 g, 0 27 mmol), yoduro de cobre (I) (0 15 g, 0 80 mmol), trietilamina (1 7 mL, 1 2 g, 0 80 mmol), y N,N-dimetilformamida (15 mL) y la reacción se dejó agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de una almohadilla de celita, y los solventes se eliminaron bajo presion reducida Al residuo resultante se adicionó tetrahidrofurano (20 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (3 mL) La mezcla se dejo agitar a temperatura ambiente por 10 min, después de este tiempo se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua Los organicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexanos acetato de etilo

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

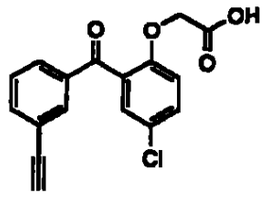

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS-UNIDOS MEXICANOS



1204
1201

para proporcionar el **224** (0 69 g, 53%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 7 44 (s, 1H), 7 34 (m, 1H), 7 09 (d, J = 1H)), 4 74 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 1 11 (m, 3H) MS(ES) 343 (M^+)

Paso C



225

Se utilizaron éster **224** (0 69 g, 2 0 mmol), LiOH (0 2 g, 5 0 mmol) y una solucion de THF, EtOH, y agua (12 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **225** (0 37 g, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13 30 (bs, 1H), 7 86 (s, 1H), 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 2H), 4 62 (s, 2H), 4 25 (s, 1H)

Paso D

Se utilizaron el ácido **225** (75 mg, 0 24 mmol), HOBt (32 mg, 0 24 mmol), EDAC (46 mg,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

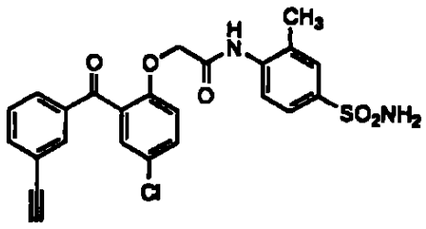

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4205
1202

0 24 mmol), anilina **339** (53 mg, 0 24 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ como eluyente y se trató con varias porciones de hexanos para producir el **222** (17 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 86 (s, 1H), 7 75 (m, 2H), 7 70 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 21 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 7 09 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 6 81 (s, 1H), 6 75 (m, 1H), 4 66 (s, 2H), 4 28 (s, 1H), 3 69 (m, 2H), 3 52 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 1 96 (s, 3H) MS(ES) 521 (M^+)

Ejemplo 94



226

Paso A

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

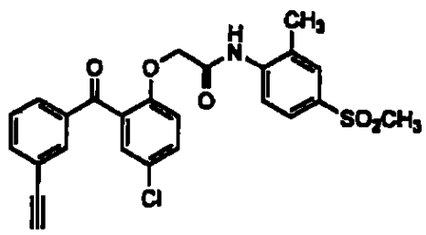

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1203
4206

Se utilizaron acido **225** (80 mg, 0 25 mmol),cloruro de oxalilo (0 024 mL, 35 mg, 0 28 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (3 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro acido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (48 mg, 0 26 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1 3 mmol), acetona (7 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **226** (20 mg, 16%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 77 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 70 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 58 (m, 4H), 7 45 (m, 2H), 7 22 (m, 3H), 4 77 (s, 2H), 4 27 (s, 1H), 2 13 (s, 3H) MS(ES) 482 (M^+), 481 $(M-H)^-$

Ejemplo 95



227

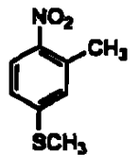
Paso A

Parte T
FS – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO-DISTRITO FEDERAL



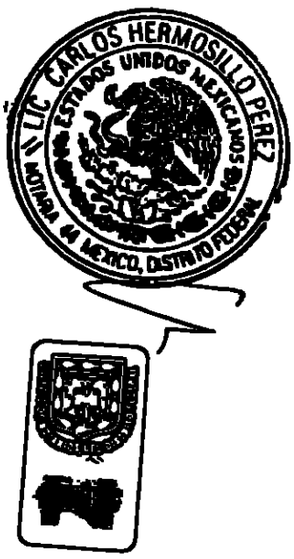
7209
1204



228

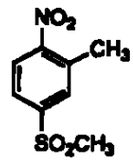
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó 5-fluoro-2-nitrotolueno (2 4 mL, 3 0 g, 0 019 mol), tiometóxido de sodio (1 5 g, 0 021 mol), y N,N-dimetilformamida (50 mL) La reacción se dejó agitar a 85°C por 2-4 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separacion que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se trataron con carbón activado, se filtraron a través de celite y los solventes se eliminaron bajo presion reducida para producir el **228** (2 95 g, 85%) como un aceite naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 92 (s, 1H), 7 29 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7 24 (dd, J = 2, 8 4 Hz, 1H), 2 52 (s, 3H), 2 50 (s, 3H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 64 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1208
1205

Paso B



229

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó **228** (2 95 g, 0 016 mol) y CH_2Cl_2 (50 mL) La reaccion se enfrió a 0°C y una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (5 8 g, 0 333 mol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó por goteo por medio de un embudo de adición La mezcla resultante se dejó agita a 0°C por 0 5 h, después de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 3-4 h adicionales Cuando se juzgó estar completa, la reacción se enfrió con 10% de solución metabisulfito de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 Los orgánicos se colectaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el **229** (3 0 g, 88%) como un sólido amarillo El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional ^1H NMR (400

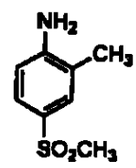
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 92 (m, 2H), 3 08 (s, 3H), 2 65 (s, 3H)

Paso C



230

A un recipiente de reaccion cubierto de plastico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **229** (1 5 g, 6 9 mmol), tolueno (50 mL), y paladio sobre carbón (0 15 g de 10% Pd/C, 10% en peso) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 50 psi por 7 h Cuando se juzgo estar completa, la reacción se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un material cristalino El residuo se lavó varias con éter dietílico para producir el **230** (1 3 g, >99%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 36 (m, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 5 81 (s, 2H), 2 98 (s, 3H), 2 06 (s, 3H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

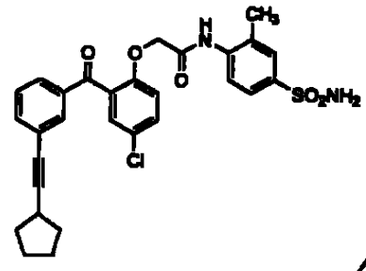


7240 1207

Paso D

Se utilizaron ácido **225** (107 mg, 0 34 mmol), cloruro de oxalilo (0 032 mL, 47 mg, 0 37 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **230** (63 mg, 0 34 mmol), $NaHCO_3$ (143 mg, 1 7 mmol), acetona (7 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **227** (8 mg, 5%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 7 73 (m, 6H), 7 60 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7 46 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 21 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 29 (s, 1H), 3 27 (s, 3H), 2 18 (s, 3H) MS ES) 481 $(M-H)^-$

Ejemplo 96



231

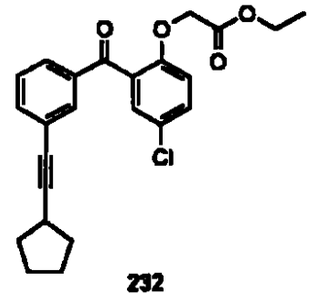
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 24 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A241
1208

Paso A



232

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el ester **223** (0 2 g, 0 5 mmol), ciclopentilacetileno (52 mg, 0 55 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0 035 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0 11 mmol), trietilamina (0 22 mL, 0 16 g, 1 6 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) y la reacción se dejo agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 8 2 de hexanos acetato de etilo para producir el **232** (130 mg, 63%) como un aceite naranja ^{1}H NMR (300

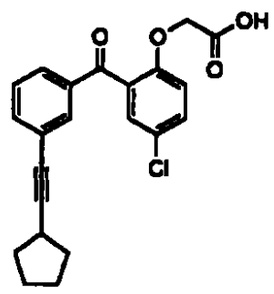
LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



MHz, DMSO-d_6) δ 7 68 (m, 3H), 7 59 (dd, J = 8 7, 9 Hz, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 13 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 10 (m, 2H), 2 88 (m, 1H), 2 00 (m, 2H), 1 63 (m, 6H), 1 17 (m, 3H)

Paso B



233

Se utilizaron éster **232** (0 13 g, 0 32 mmol), LiOH (33 mg, 0 79 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (8 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **233** (0 15 g, >99%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

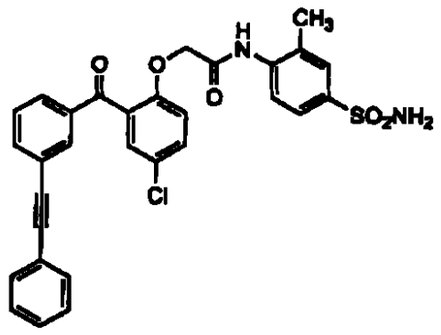
Paso C

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

Se utilizaron acido **233** (140 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 033 mL), 48 mg, 0 38 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (5 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro acido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (73 mg, 0 39 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (7 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **231** (88 mg, 43%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 28 (s, 1H), 7 61 (m, 8H), 7 44 (m, 2H), 7 21 (m, 2H), 4 77 (s, 2H), 2 81 (m, 1H), 2 14 (s, 3H), 1 93 (m, 2H), 1 58 (m, 6H)

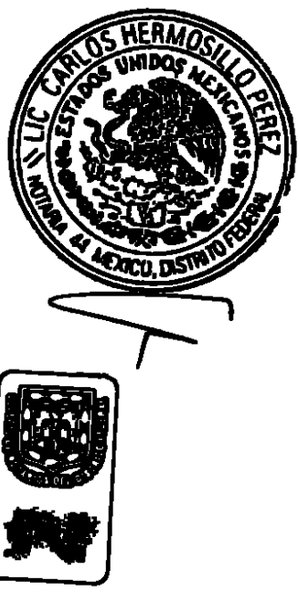
Ejemplo 97

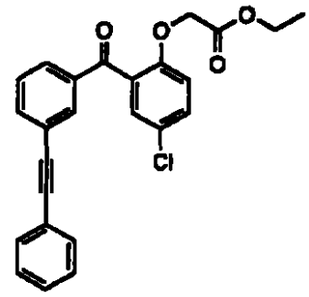


234

Paso A

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

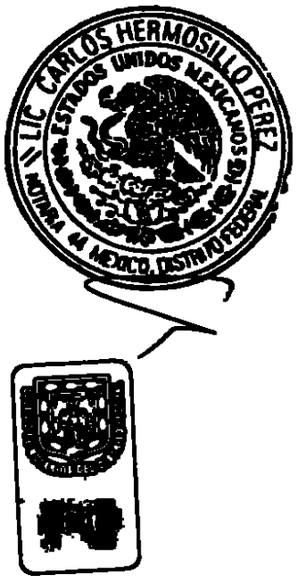

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



235

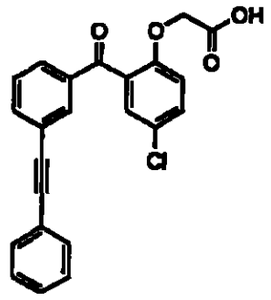
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el éster **223** (0 2 g, 0 5 mmol), fenilacetileno (52 mg, 0 55 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg, 0 035 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0 11 mmol), trietilamina (0 22 mL, 0 16 g, 1 6 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) y la reaccion se dejo agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 8 2 hexanos acetato de etilo para producir el **235** (150 mg, 72%) como un aceite verde ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 87 (d, J = 4 8 Hz, 1H),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

7 82 (m, 2H), 7 60 (m, 4H), 7 50 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 46 (m, 3H), 7 15 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H), 4 10 (m, 2H), 1 21 (m, 3H)

Paso B



236

Se utilizaron éster **235** (0 15 g, 0 36 mmol), LiOH (38 mg, 0 90 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (8 mL) de acuerdo al procedimiento general II para producir el **236** (64 mg, 46%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterizacion adicional

Paso C

Se utilizaron el ácido **236** (64 mg, 0 16 mmol), cloruro de oxalilo (0 015 mL, 23 mg, 0 17 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (5

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

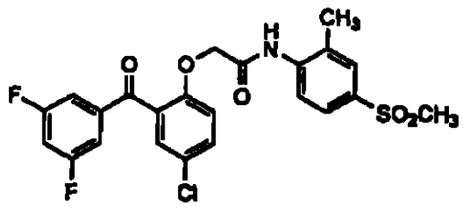

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4246/1273

mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (31 mg, 0 17 mmol), $NaHCO_3$ (67 mg, 0 8 mmol), acetona (5 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se filtró a traves de una almohadilla de sílica gel para producir el **234** (10 mg, 11%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 7 90 (s, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 62 (m, 3H), 7 54 (m, 4H), 7 47 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 38 (m, 3H), 7 22 (m, 3H), 4 80 (s, 2H), 2 15 (s, 3H)

Ejemplo 98



237

Paso A

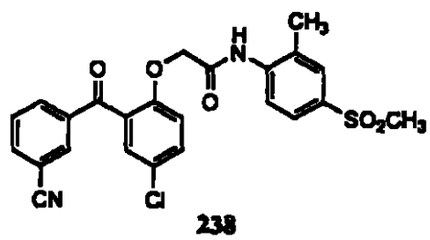
LIC MANUEL M SOTO
Traductr


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



Se utilizaron ácido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **230** (69 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (7 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El aceite amarillo resultante se trató con pentanos para producir el **237** (39 mg, 21%) como un sólido amarillo palido ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 51 (s, 1H), 7 66 (m, 5H), 7 53 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 7 49 (m, 2H), 7 25 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 87 (s, 2H), 3 20 (s, 3H), 2 26 (s, 3H) MS (ES) 494 (M^+)

Ejemplo 99



238

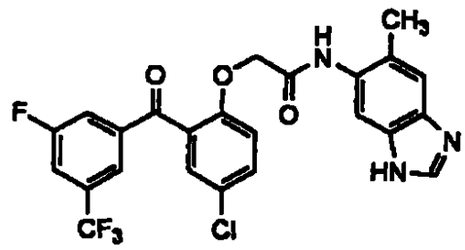
Se utilizaron ácido **129** (120 mg, 0 38 mmol), cloruro de oxalilo (0 037 mL, 53 mg, 0 42

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **230** (70 mg, 0 38 mmol), $NaHCO_3$ (160 mg, 1 9 mmol), acetona (7 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **238** (18 mg, 10%) como un sólido amarillo ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 42 (s, 1H), 8 16 (s, 1H), 8 06 (m, 2H), 7 67 (m, 25H), 7 49 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 21 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H), 3 14 (s, 3H), 2 18 (s, 3H) MS(ES) 481 $(M-H)^-$

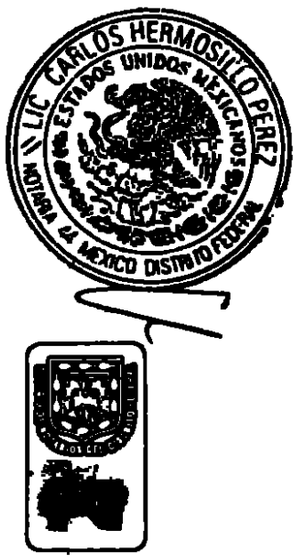
Ejemplo 100



239

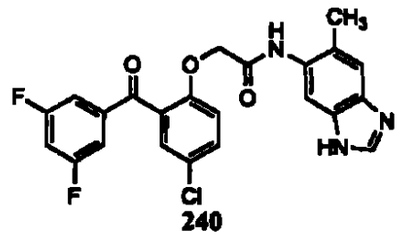
Se utilizaron ácido **71** (300 mg, 0 8 mmol), HOBt (108 mg, 0 8 mmol), EDAC (153 mg, 0 8 mmol),

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 77 MEXICO DISTRITO FEDERAL

anilina **210** (118 mg, 0 8 mmol), y N,N-dimetilformamida (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH 1% Et_3N CH_2Cl_2 como eluyente para producir el **239** (60 mg, 15%) como un sólido blanco A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautómeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 27 (m, 1H), 9 15 (m, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 87 (m, 2H), 7 66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 45 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 2 12 (m, 3H) MS(ES) 506 (M^+), 507 $(M+H)^+$

Ejemplo 101



240

Se utilizaron ácido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron cloruro acido,

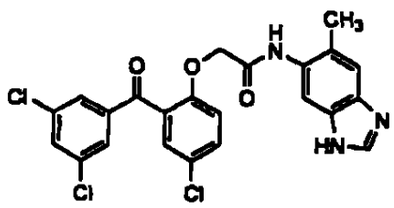
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



anilina **210** (54 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 9 mmol), acetona (10 mL), y agua (0 5 mL), de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **240** (22 mg, 13%) como un sólido amarillo palido A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautómeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 26 (m, 1H), 9 14 (m, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 64 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 50 (m, 4H), 7 23 (m, 2H), 4 75 (m, 2H), 2 12 (m, 3H) MS(ES) 456 (M^+), 457 $(M+H)^+$, 455 $(M-H)^-$

Ejemplo 102



241

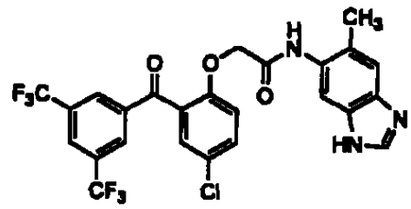
Se utilizaron ácido **76** (120 mg, 0 33 mmol), cloruro de oxalilo (0 032 mL, 46 mg, 0 37 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ

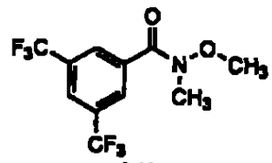
anilina **210** (51 mg, 0 35 mmol), $NaHCO_3$ (139 mg, 1 7 mmol), acetona (10 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 2% de MeOH CH_2Cl_2 para producir el **241** (11 mg, 7%) como un sólido blanco A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautómeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 26 (s, 1H), 9 15 (m, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 87 (m, 1H), 7 70 (m, 2H), 7 64 (m, 1H), 7 55 (m, 2H), 7 21 (m, 1H), 4 75 (m, 2H), 2 12 (m, 3H) MS(ES) 490 $(M+H)^+$, 488 $(M-H)^-$

Ejemplo 103



242

Paso A



243

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

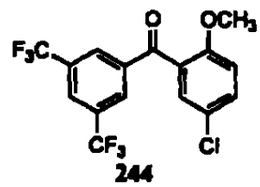
362


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 64 DEL DISTRITO FEDERAL



Se utilizaron cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (5 0 g, 0 018 mol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3 5 g, 0 036 mol), Et_3N (7 5 mL, 5 5 g, 0 054 mol), y CH_2Cl_2 (50 mL) de acuerdo al procedimiento general VII para proporcionar el **243** (5 0 g, 92%) como un aceite claro El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 24 (s, 1H), 8 22 (s, 2H), 3 52 (s, 3H), 3 28 (s, 3H)

Paso B

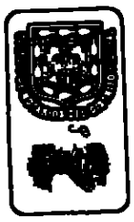


244

Se utilizaron amida **243** (5 0 g, 0 017 mol), n-butillitio (11 4 mL, de una solución 1 6 M en hexanos, 0 018 mol), 2-bromo-4-cloroanisol (2 3 mL, 3 8 g, 0 017 mol), y éter dietílico (60 mL) de acuerdo al procedimiento general VIII El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 85 15 de hexanos acetato de

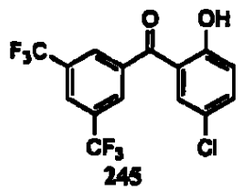
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



etilo como eluyente para producir el **244** (3 76 g, 58%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 43 (s, 1H), 8 18 (s, 2H), 7 65 (t, J = 2 8 Hz, 1H), 7 52 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 24 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 3 61 (s, 3H)

Paso C



245

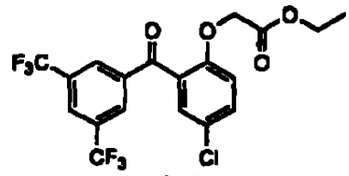
Se utilizaron anisol **244** (3 76 g, 9 8 mmol), BBr_3 (29 mL de una solución 1 0 M en CH_2Cl_2, 29 mmol), y CH_2Cl_2 (80 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **245** (3 2 g, 89%) como un sólido verde pálido El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 6 (s, 1H), 8 40 (s, 1H), 8 21 (s, 2H), 7 48 (m, 2H), 6 98 (d, J = 8 8 Hz, 1H)

Paso D

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO DISTRITO FEDERAL

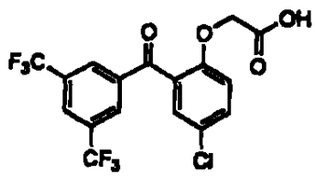




246

Se utilizaron fenol **245** (3 2 g, 8 7 mmol), bromoacetato de etilo (1 1 mL, 1 6 g, 9 5 mmol), K_2CO_3 (3 0 g, 21 7 mmol), y acetona (50 mL) de acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el **246** (3 8 g, 97%) como un sólido amarillo pálido El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 47 (s, 1H), 8 31 (s, 2H), 7 68 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 61 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 21 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 06 (q, J = 7 Hz, 2H), 1 13 (t, J = 7 Hz, 3H)

Paso E



247

Se utilizaron éster **246** (3 8 g, 8 4 mmol), LiOH (0 88 g, 20 9 mmol) y una solución de THF,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



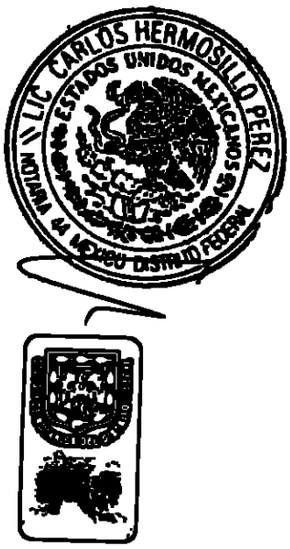
1222
A25

EtOH, y agua (25 mL) de acuerdo al procedimiento general III La espuma blanca resultante se trató con éter dietílico para producir el **247** (3 1 g, 86%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 44 (s, 1H), 8 34 (s, 2H), 7 67 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 16 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 63 (s, 2H)

Paso F

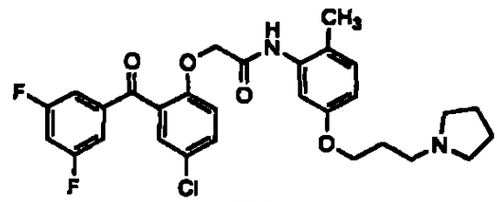
Se utilizaron **247** (150 mg, 0 35 mmol), HOBt (47 mg, 0 35 mmol), EDAC (67 mg, 0 35 mmol), anilina **210** (52 mg, 0 35 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH CH_2Cl_2 como eluyente para producir el **242** (9 mg, 5%) como un sólido blanco A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautómeros ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 32 (s, 1H), 9 20 (s, 1H), 8 44 (s, 1H), 8 35 (m, 2H), 8 14 (m, 1H), 7 76 (m, 1H), 7 62 (m, 1H), 7 51 (s, 1H), 7 30 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 77 (s, 2H), 2 13 (s, 3H) MS(ES) 556 (M^+), 557 $(M-H)^-$

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

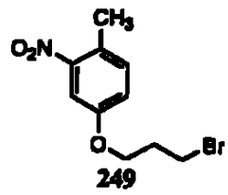
1223

Ejemplo 104



248

Paso A



249

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron 3-metil-4-nitrofenol (2 0 g, 0 013 mol), dibromopropano (10 6 mL, 21 0 g, 0 10 mol), carbonato de potasio (2 7 g, 0 02 mol), y N,N-dimetilformamida (50 mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contiene CH_2Cl_2 y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con una solución de NaOH 0 5N, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida El

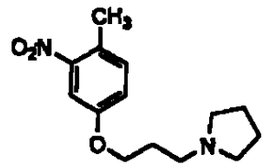
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



aceite rojo resultante se destiló para producir el **249** (2 46 g, 69%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 49 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 37 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 21 (dd, J = 2 4, 8 4 Hz, 1H), 4 11 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 63 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 38 (s, 3H), 2 22 (m, 2H)

Paso B



250

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron **249** (1 5 g, 5 47 mmol), pirrolidina (0 91 mL, 0 78 g, 10 9 mmol), carbonato de potasio (1 1 g, 8 2 mmol), y N,N-dimetilformamida (30 mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión



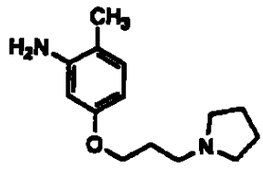

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 27 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1225
1228

reducida para producir el **250** (1 24 g, 89%) como un aceite café El producto se usó en el siguiente paso sin purificacion o caracterización adicional

Paso C



251

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el compuesto **250** (1 3 g, 4 9 mmol), etanol absoluto (20 mL), y paladio sobre carbón (0 13 g de Pd/C al 10%, 10% p/p) El recipiente se coloco en un aparato de hidrogenación a 60 psi por 3 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a traves de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite obscuro El residuo se trató con una cantidad pequeña de acetato de etilo y hexanos y el precipitado resultante se trato, se filtró y el

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4229/1226

licor madre se concentró bajo presión reducida para producir el **251** (1 0 g, 87%), como un sólido naranja ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 6 72 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 6 14 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 5 98 (dd, J = 2 4, 8 4 Hz, 1H), 4 73 (s, 2H), 3 82 (t, J = 6 4 Hz, 2H), 2 46 (m, 2H), 2 37 (m, 4H), 1 92 (s, 3H), 1 77 (m, 2H), 1 63 (m, 4H)

Paso D

Se utilizaron acido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **251** (87 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (8 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El aceite amarillo resultante se trató con pentanos para producir el **248** (92 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 62 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 55 (t, J = 9 2 Hz, 1H), 7 47 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 42 (m, 2H), 7 19 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 01 (m, 2H), 6 63 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 3 89 (t, J = 6 4

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

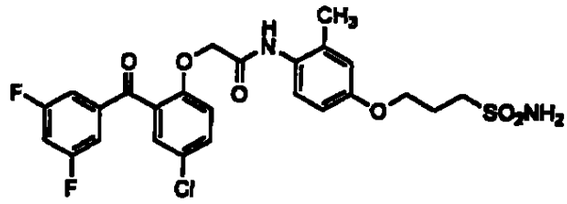

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



42250
1227

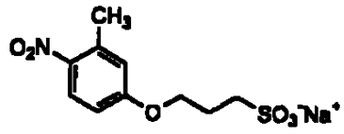
Hz, 2H), 2 45 (m, 2H), 2 39 (bs, 4H), 1 98 (s, 3H), 1 81 (t, J = 6 8 Hz, 2H), 1 63 (s, 4H) MS(ES) 543 (M^+)

Ejemplo 105



252

Paso A



253

A un matraz de fondo redondo equipado en la parte de arriba con un agitador, y embudo de adición, y nitrógeno a demanda se colocaron hidruro de sodio (7 8 g de 60% en peso en aceite mineral, 0 20 mol) y tetrahidrofurano anhidro (THF, 300 mL) La mezcla se enfrio a 0°C y se adicionó por goteo 2-metil-3-nitrofenol (30 g, 0 20 mol) como una solución en THF (100 mL) Luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se calento a 40°C por 15 min , y luego

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

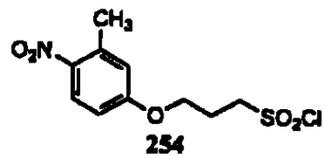

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL



A231
1228

se dejó enfriar a temperatura ambiente. En este tiempo, se adicionó por goteo 1,3-propansultona (25 6 g, 0 21 mol) en THF (100 mL) y la reaccion se calentó a reflujo por 4-6 h Cuando se juzgo estar completa, la mezcla de reacción se filtro y el sólido resultante se lavó con etanol absoluto y éter dietilico y se seco en un horno a vacio Un precipitado solido entre el licor madre, se filtró y se lavó con etanol absoluto y éter dietílico y se seco en un horno a vacío para producir el **253** (27 g, 46%) de un sólido amarillo palido ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 6 98 (dd, J = 2 7, 9 3 Hz, 1H), 4 22 (t, J = 6 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 2 52 (s, 3H), 2 04 (m, 2H)

Paso B



254

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición, y

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

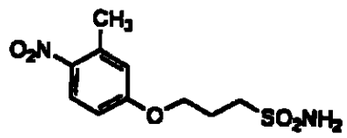

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A252
1229

nitrógeno a demanda se adicionó la sal del ácido sulfónico **253** (11 g, 0 037 mol) y N,N-dimetilformamida (250 mL) y la reacción se enfrió a 0°C Se adicionó por goteo cloruro de tionilo (8 0 mL, 13 0 g, 0 11 mol) y la mezcla resultante se dejo agitar a 0°C por 0 5 h, después de este tiempo se dejo calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 3 h adicionales Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de laboratorio con hielo y el precipitado blanco resultante se filtró y se colocó en un horno a vacío para producir el **254** (8 7 g, 80%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 6 98 (dd, J = 2 7, 9 3 Hz, 1H), 4 22 (t, J = 6 3 Hz, 2H), 2 61 (m, 2H), 2 57 (s, 3H), 2 04 (m, 2H)

Paso C



255

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

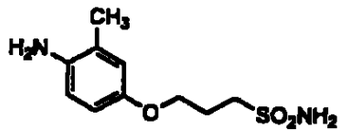

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A 9233 1230

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adicion, y nitrógeno a demanda se adicionó hidróxido de amonio (10 mL) y THF (20 mL) y la reacción se enfrió a 0°C Se adicionó por goteo cloruro de sulfonilo **254** (2 g, 6 8 mmol) y la reacción se dejo agitar a 0°C por 15 min, después de este tiempo la reacción se vertio en un vaso de laboratorio con hielo y se extrajo con acetato de etilo Los organicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **255** (1 4 g, 77%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 7 00 (dd, J = 2 7, 9 Hz, 1H), 6 91 (s, 2H), 4 24 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 16 (t, J = 7 5 Hz, 2H), 2 56 (s, 3H), 2 18 (m, 2H)

Paso D



256

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **255** (0 29 g, 1 1 mmol), etanol absoluto (25 mL), y paladio sobre carbón (29 mg de 10% de Pd/C, 10% en peso) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 60 psi por 2-4 h Cuando se juzgo estar completa, la reaccion se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **256** (0 25 g, 98%) como un sólido café pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 80 (s, 2H), 6 54 (s, 1H), 6 49 (s, 2H), 4 34 (s, 2H), 3 89 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 3 05 (m, 2H), 1 99 (m, 5H)

Paso E

Se utilizaron acido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron cloruro ácido, anilina **256** (81 mg, 0 33 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (8 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir

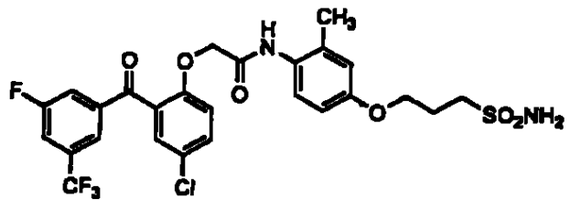
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47 DEL DISTRITO FEDERAL



el **252** (103 mg, 50%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 62 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 55 (m, 1H), 7 47 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 41 (m, 2H), 7 19 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 7 11 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 6 83 (s, 2H), 6 76 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 69 (dd, J = 2 8, 8 4 Hz), 4 70 (s, 2H), 4 01 (t, J = 6 4 Hz, 2H), 3 08 (t, J = 8 Hz, 2H), 2 07 (m, 2H), 2 00 (s, 3H) MS(ES) 553 (M^+)

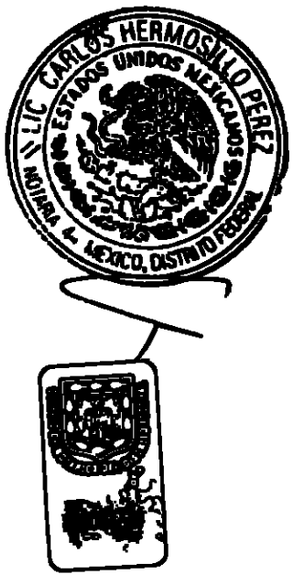
Ejemplo 106



257

Se utilizaron ácido **71** (13 g, 0 035 mol), cloruro de oxalilo (7 0 mL, 9 8 g, 0 077 mol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (100 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **256** (7 81 g, 0 032 mol), $NaHCO_3$ (15 g, 0 18 mol), acetona (125 mL), y agua (10 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se

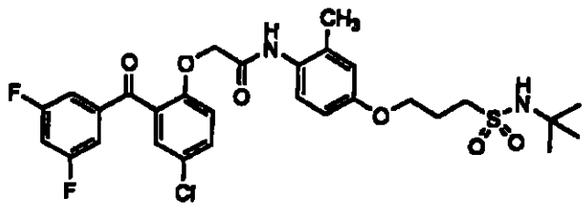
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 4, MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1236
1233

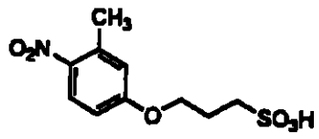
cristalizo a partir de metanol para producir el 257 (10 5 g, 50%) como un solido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 16 (s, 1H), 8 05 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 71 (dd, J = 2 7, 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 7 25 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 13 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 88 (s, 2H), 6 80 (d, J = 2 7 Hz, 1H), 6 73 (dd, J = 2 7, 9 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 07 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 13 (m, 2H), 2 13 (m, 2H), 2 03 (s, 3H) MS(ES) 602 $(M-H)^-$, 603 (M^+) Análisis calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_6ClF_4S$ C, 51 79, H, 3 84, N, 4 65 Encontrado C, 51 91, H, 3 88, N, 4 66

Ejemplo 107



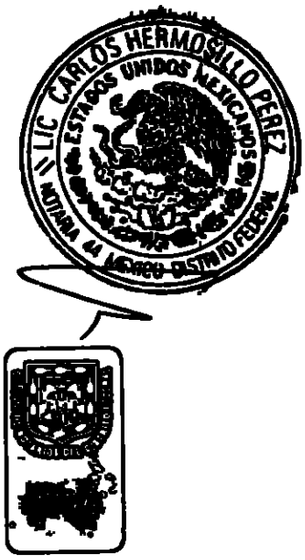
258

Paso A



259

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL DISTRITO FEDERAL

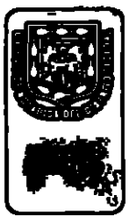
AP 59 1234

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron 2-metil-3-nitrofenol (10 g, 0 065 mol), acetona (100 mL), carbonato de potasio (27 g, 0 20 mol), y 1,3-propan sultona (6 0 mL, 8 3 g, 0 068 mol) La mezcla se calentó a reflujo por 1 h, después de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 72 horas adicionales Cuando se juzgo estar completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida El residuo amarillo resultante se disolvió en una mínima cantidad de agua, se acidificó a pH 2 usando HCl concentrado, y se extrajo con una mezcla de etanol absoluto/acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **259** (10 2 g, 57%) de un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 00 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 6 99 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 92 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 16 (t, J = 6 4 Hz, 2H), 2 47 (m, 5H), 1 98 (m, 2H)

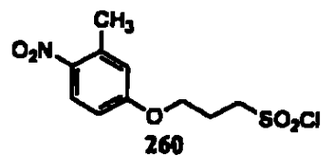
Paso B

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PÉREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



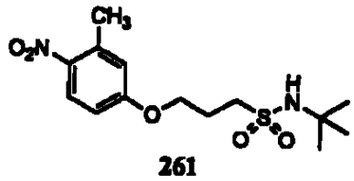
PC 28
1235



260

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se adicionaron el ácido sulfónico **259** (3 g, 0 011 mol) y oxicloruro de fósforo ($POCl_3$, 100 mL) La reaccion se calentó a reflujo por 18 h, después de este tiempo se continuó agitando a temperatura ambiente por 24 h La mezcla se filtró y el $POCl_3$ se eliminó bajo presión reducida para producir el **260** (3 8 g, >100%) como un aceite café El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterizacion adicional

Paso C



261

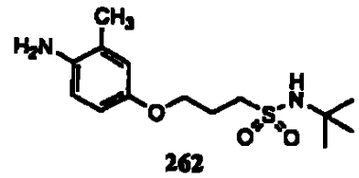
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 29 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrogeno a demanda, se adicionó t-butilamina (0 33 mL, 0 23 g, 8 1 mmol), trietilamina (0 72 mL, 0 52 g, 5 2 mmol), y cloroformo (20 mL) Se adicionó por goteo cloruro de sulfonilo **260** (0 76 g, 2 6 mmol) en cloroformo (3 mL) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertio en un embudo de separación que contiene $CHCl_3$ y agua, los orgánicos se colectaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El residuo café resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con hexanos para proporcionar el **261** (0 37 g, 43%) como un sólido blanco El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso D



262

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



AC40
1237

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionaron el compuesto **261** (0 37 g, 1 1 mmol), etanol (20 mL), y paladio sobre carbón (37 mg, de 10% de Pd/C, 10 p/p) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 60 psig por 2-4 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **262** (0 32 g, 95%) como un aceite café ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 92 (s, 1H), 6 85 (s, 1H), 6 53 (m, 1H), 6 49 (m, 1H), 4 51 (bs, 2H), 3 90 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 09 (m, 2H), 2 08 (m, 2H), 1 99 (s, 3H), 1 22 (m, 9H)

Paso E

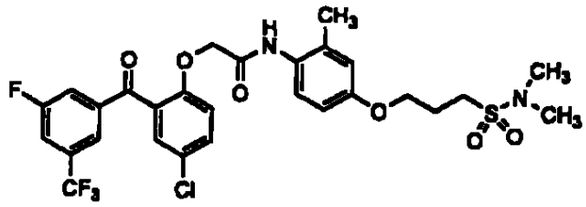
Se utilizaron ácido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **262** (111 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (10 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

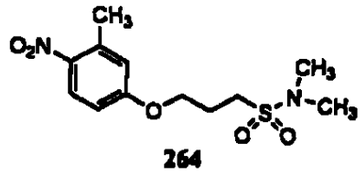
se purificó por cromatografía instantanea usando 5% de MeOH CH_2Cl_2 para producir el **258** (28 mg, 12%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 63 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H), 7 54 (m, 1H), 7 47 (d, J = 4 Hz, 1H), 7 41 (m, 2H), 7 20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6 87 (s, 1H), 6 75 (m, 1H), 6 68 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H), 4 02 (t, J = 8 Hz, 2H), 3 09 (t, J = 8 Hz, 2H), 2 05 (t, J = 8 Hz, 2H), 2 00 (s, 3H), 1 22 (s, 9H) MS(ES) 608 $(M-H)^-$

Ejemplo 108



263

Paso A



264

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un tubo de dispersión

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

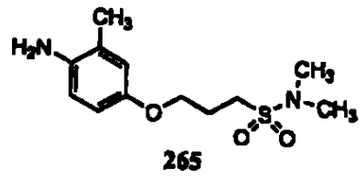

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4242
1239

de gas se adicionó cloruro de sulfonilo **260** (3 8 g, 0 013 mol) y cloruro de metileno (10 mL), y la reacción se enfrió a 0°C El gas de dimetilamina se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción por 1 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **264** (2 1 g, 54%) como un sólido amarillo pálido El producto se uso en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso B



265

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **264** (2 1 g, 7 0 mmol), etanol absoluto (40 mL), y paladio sobre

LIC MANUEL H SU
Perito Tra
INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



FC43
1240

carbón (0 21 g de 10% de Pd/C, 10% en peso) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenacion a 50 psi por 24 h Cuando se juzgó estar completa, la reaccion se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **265** (1 7 g, 90%) como un solido amarillo pálido El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso C

Se utilizaron ácido **71** (120 mg, 0 32 mmol), cloruro de oxalilo (0 032 mL, 44 mg, 0 35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **265** (78 mg, 0 29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetona (6 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El residuo resultante se trató varias veces con pentano para producir el **263** (90 mg, 45%) como un sólido beige ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 98 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 84 (m, 2H),

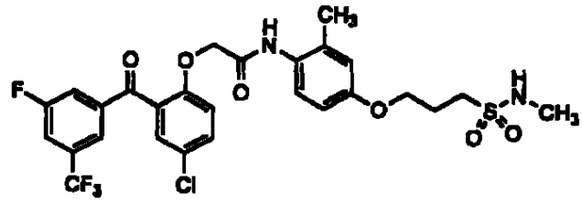
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



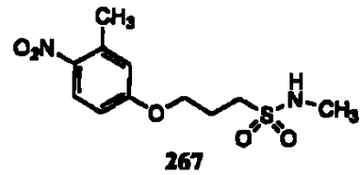
7 65 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 51 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 08 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 6 76 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 68 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 4 69 (s, 2H), 4 00 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 13 (m, 2H), 2 75 (s, 6H), 2 05 (m, 2H), 1 98 (s, 3H) MS(ES) 631 (M^+)

Ejemplo 109



266

Paso A



267

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un tubo de dispersión de gas se adicionó cloruro de sulfonilo **260** (3 2 g, 0 011 mol) y cloruro de metileno (75 mL), y la reaccion se enfrió a 0°C El gas de metilamina se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción por 1 h, después de este

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

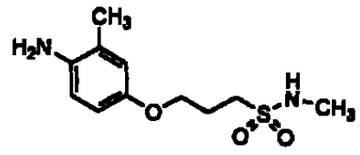

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1242
ATAS

tiempo la mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se volvió a cristalizar a partir de metanol para producir el **267** (2 0 g, 63%) como un solido amarillo pálido ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 08 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 03 (m, 3H), 4 23 (t, J = 8 4 Hz, 2H), 3 19 (m, 2H), 2 57 (m, 6H), 2 12 (m, 2H) MS(ES) 617 (M^+)

Paso B



268

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adiciono el derivado nitro **267** (2 0 g, 6 9 mmol), tolueno (25 mL), y paladio sobre carbón (0 20 g de 10% de Pd/C, 10% en peso) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 50 psi por 4 h Cuando se juzgo estar completa, la mezcla de

LIC. MANUEL [illegible]
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERNANDEZ LOPEZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 37 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



APL16 1243

reacción se filtró a traves de un tapon de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El residuo resultante se trató con varias porciones de hexanos para proporcionar el **268** (1 1 g, 62%) como un solido de color rosa ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 92 (q, J = 5 Hz, 1H), 6 55 (s, 1H), 6 48 (m, 2H), 4 36 (bs, 2H), 3 88 (t, J = 6 4 Hz, 2H), 3 08 (m, 2H), 2 53 (d, J = 5 Hz, 3H), 1 95 (m, 5H)

Paso C

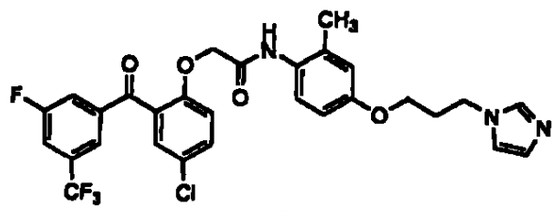
Se utilizaron acido **71** (120 mg, 0 32 mmol), cloruro de oxalilo (0 032 mL, 44 mg, 0 35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **268** (75 mg, 0 29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetona (6 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El residuo resultante se trató varias veces con hexanos para producir el **266** (80 mg, 41%) como un sólido beige ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 98 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 84 (m, 2H), 7 65 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 52 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 7 20 (d, J =


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEÑA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



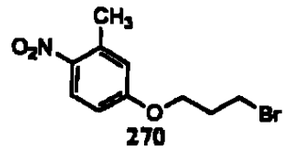
9 2 Hz, 1H), 7 08 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 6 94 (q, J = 5 Hz, 1H), 6 74 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 68 (dd, J = 2 8, 8 8 Hz, 1H), 4 68 (s, 3H), 4 08 (m, 2H), 3 10 (t, J = 8 Hz, 2H), 2 54 (d, J = 5 Hz), 2 01 (m, 5H) MS(ES) 617 (M^+)

Ejemplo 110



269

Paso A



270

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se colocaron 2-metil-3-nitrofenol (5 0 g, 0 033 mol), dibromopropano (26 mL, 52 7 g, 0 26 mol), carbonato de potasio (6 8 g, 0 05 mol), y N,N-dimetilformamida (100 mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 5 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción

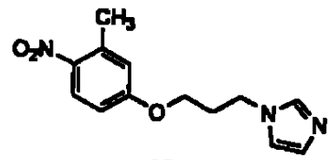

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1248
1245

se vertió en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida El aceite resultante se destiló para producir el **270** (8 0 g, 89%) como un aceite café ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 01 (d, J = 9 2 Hz, 1H), 7 02 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 96 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 16 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 63 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 51 (s, 3H), 2 24 (m, 2H)

Paso B



271

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrogeno a demanda se colocaron el **270** (0 8 g, 2 9 mmol), imidazol (0 24 g, 3 49 mmol), carbonato de potasio (0 8 g, 5 83 mmol), y N,N-dimetilformamida (20 mL) y la mezcla se dejó agitar a 55°C por 18 h Cuando se juzgo estar completa, la mezcla de reacción se vertió

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

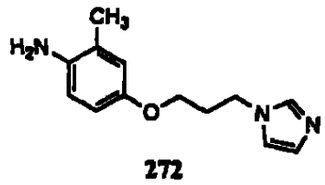

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1249
1246

en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 1 1 hexanos acetato de etilo para producir el **271** (0 3 g, 40%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 65 (s, 1H), 7 22 (s, 1H) 7 04 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 98 (d, J = 2 7, 9 Hz, 1H), 6 92 (s, 1H), 4 16 (t, J = 7 Hz, 2H), 4 04 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 57 (s, 3H), 2 22 (m, 2H)

Paso C



272

A un recipiente de reacción cubierto con plastico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **271** (0 3 g, 1 15 mmol), etanol (20 mL), y paladio sobre carbon (30 mg de 10% de Pd/C, 10% en peso) El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 55 psi por 2 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4750
1247

reacción se filtró a traves de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **272** (0 23 g, 88%) un aceite morado ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 57 (s, 1H), 7 14 (s, 1H), 6 85 (s, 1H), 6 54 (s, 1H), 6 48 (s, 2H), 4 44 (bs, 2H), 4 06 (t, J = 6 8 Hz, 2H), 3 70 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 03 (m, 2H), 1 99 (s, 3H)

Paso D

Se utilizaron ácido **71** (120 mg, 0 32 mmol), cloruro de oxalilo (0 032 mL, 44 mg, 0 35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **272** (67 mg, 0 29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetona (6 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ como eluyente para producir el **269** (84 mg, 45%) como un sólido color rosa ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 15 (s, 1H), 8 05 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 71 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 65 (s, 1H), 7 57 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 24 (m,

LIC MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

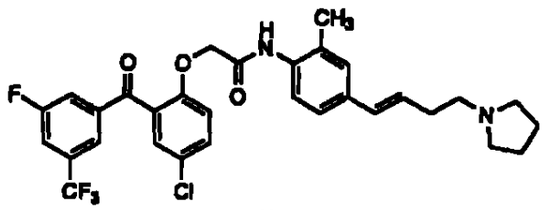

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1248
1981

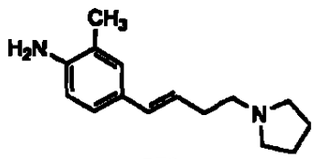
2H), 7 13 (d, J = 6 Hz, 1H), 6 92 (s, 1H), 6 79 (d, J = 3 Hz, 1H), 6 73 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 14 (t, J = 6 Hz, 2H), 3 88 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 16 (m, 2H), 2 03 (s, 3H), MS(ES), 589 (M^+), 590 $(M+H)^+$

Ejemplo 111



272

Paso A



273

A un recipiente de reacción con un tubo de sellado equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó 4-bromo-2-metil anilina (0 8 g, 4 3 mmol), acetato de paladio (II) (97 mg, 0 43 mmol), tri-o-tolilfosfina (0 52 g, 1 72 mmol), N,N-dimetilformamida (15 mL), N-butilenpirrolidina (2 7 g, 21 5 mmol), y trietilamina (4 2 mL, 3 0 g, 30 1 mmol) El tubo se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1249
1752

sello y se dejó agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se vertió en acetato de etilo y agua. Los orgánicos se colectaron, y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 93 7 $CHCl_3$ MeOH como eluyente para proporcionar el **273** (0 2 g, 20%) como un aceite amarillo El producto existe como una mezcla 2 7 1 de E Z isómeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 87 (m, 2H), 6 51 (m, 1H), 6 18 (m, 1H), 5 87 (m, 1H), 4 81 (m, 2H), 2 44 (m, 8H), 2 31 (m, 2H), 2 00 (m, 2H), 1 85 (s, 3H) MS(ES) 231 $(M+H)^+$

Paso B

Se utilizaron ácido **71** (132 mg, 0 35 mmol), cloruro de oxalilo (0 034 mL, 48 mg, 0 38 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron cloruro ácido, anilina **273** (72 mg, 0 31 mmol),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

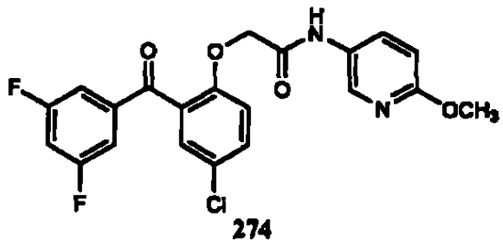

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1250
1253

$NaHCO_3$ (152 mg, 1 7 mmol), acetona (6 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se volvió a cristalizar a partir de etanol absoluto para producir el **272** (20 mg; 10% como un solido blanco El producto existe como una mezcla 2 7 1 de E Z isomeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 15 (m, 1H), 7 98 (m, 1H), 7 85 (m, 2H), 7 65 (m, 1H), 7 51 (m, 1H), 7 20 (m, 4H), 6 32 (m, 1H), 6 21 (m, 1H), 4 72 (s, 2H), 2 46 (m, 8H), 2 31 (m, 2H), 2 04 (m, 2H), 1 65 (s, 3H) MS(ES) 590 $(M+H)^+$

Ejemplo 112



274

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 51 mmol), y 5-amino-2-metoxipiridina (0 04 mL, 0 44 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente, seguido por la

MANUEL M SOTO

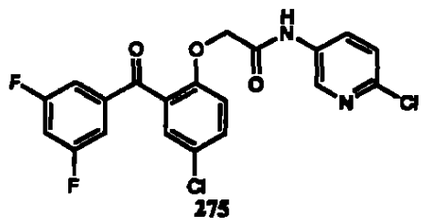

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1251
1254

trituración con éter dio el **274** (0 146 g, 77%) pf 185-187°C, MS(ES+) *m/z* 433 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 30 (s, 1H), 8 49 (d, 1H), 8 09 (dd, 1H), 7 56 (dd, 1H), 7 41-7 38 (m, 3H), 7 13-7 09 (m, 1H), 7 05 (d, 1H), 6 76 (d, 1H), 4 72 (s, 2H), 3 94 (s, 3H)

Ejemplo 113



275

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 51 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (0 05 mL, 0 44 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente seguido por la trituración con éter dio el **275** (0 134 g, 70%) pf 198-200°C, MS(ES+) *m/z* 437 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 79 (s, 1H), 8 80 (d, 1H), 8 30 (dd, 1H), 7 58 (dd, 1H), 7 41 (dd, 1H), 7 39-7 38 (m, 2H), 7 32 (d, 1H), 7 15-7 11 (m, 1H), 7 07 (d, 1H), 4 76 (s, 2H)

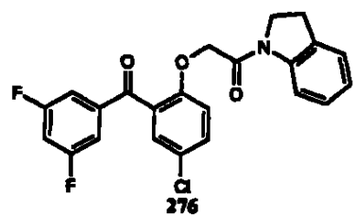
LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1252
1255

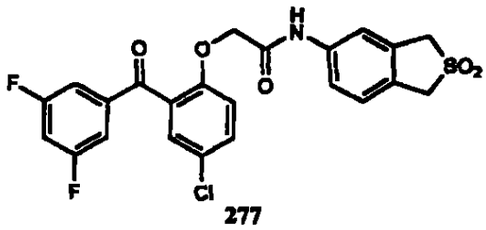
Ejemplo 114



276

El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 51 mmol), e indolina (0 05 mL, 0 44 mmol) La purificación por cromatografia instantánea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente seguido por la cristalización a partir de cloruro de metileno/hexano dio el **276** (0 069 g, 37%) pf 158-160°C, MS(ES+) *m/z* 428 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 14 (d, 1H), 7 44-7 39 (m, 4H), 7 22-7 18 (m, 2H), 7 07-6 97 (m, 3H), 4 70 (s, 2H), 3 98 (t, 2H), 3 18 (t, 2H) ppm

Ejemplo 115



277

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

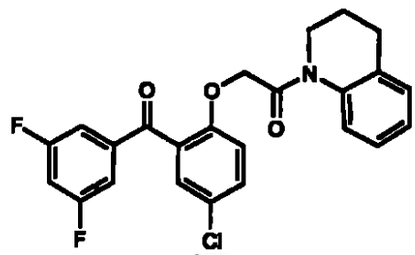

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1253
1256

Se preparó el compuesto del título de conformidad con el Procedimiento VI a partir del ácido **49** (0 51 mmol) y 5-amino-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno-2,2-dióxido (0 081 g, 0 44 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando 40-60% de acetato de etilo/hexano como eluyente seguido por cristalización a partir de acetato de etilo dio **277** (0 080 g, 37%) pf 197-199°C, MS(ES-) *m/z* 490 (M-H) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 43 (s, 1H), 7 92 (s, 1H), 7 65 (dd, 1H), 7 57 (dd, 1H), 7 41-7 38 (m, 3H), 7 30 (d, 1H), 7 15-7 10 (m, 1H), 7 05 (d, 1H), 4 72 (s, 2H), 4 39 (s, 2H), 4 35 (s 2H)

Ejemplo 116



278

Se preparó el compuesto del titulo de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 49 mmol) y 1,2,3,4-

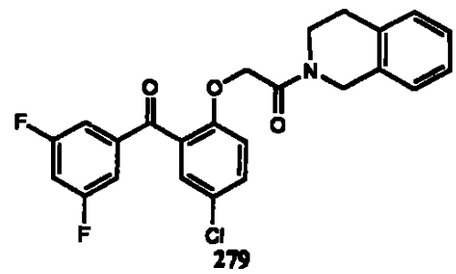
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1254
1257

tetrahidroquinolina (0 05 mL, 0 41 mmol) El aislamiento por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 15% como el eluyente seguido por trituración con hexanos dio **278** (0 081 g, 45%) en aproximadamente 80% de pureza MS(ES+) *m/z* 442(M+H), 464 (M+Na), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 38 (dd, 1H), 7 33-7 31 (m, 3H), 7 11-7 09 (m, 3H), 7 00-6 95 (m, 1H), 6 88 (br s, 1H), 4 73 (s, 2H), 3 73 (br s, 2H), 2 64 (br s, 2H), 1 93-1 86 (m, 2H)



279

Ejemplo 117

Se preparó el compuesto del título de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 49 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0 035 mL, 0 41 mmol) El aislamiento por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 15% como el eluyente seguido por trituración con hexanos dio **279** (0 072

LIC MANUEL M SOTO
Perito T ... lc or
V ... LES – ESPAÑOL

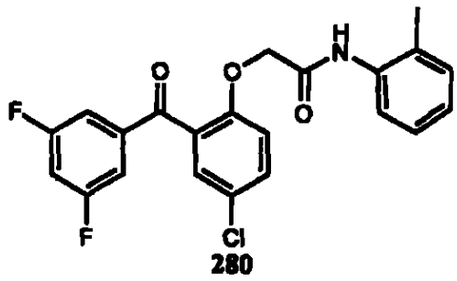

CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 48 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1255
1258

g, 40%) en aproximadamente 80% de pureza, MS (ES+) *m/z* 442 (M+H), 464 (M+Na), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 43-7 39 (m, 1H), 7 34-7 27 (m, 3H), 7 19-7 13 (m, 2H), 7 13-7 08 (m, 2H), 7 02-6 93 (m, 2H), 4 70 (s, 2H), 4 65 (s, 1H), 4 46 (s, 1H), 3 73 (t, 1H), 3 57 (t, 1H), 2 81-2 75 (m, 2H)

Ejemplo 118



280

Se preparó el compuesto del título de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del ácido **49** (0 50 mmol) y *o*-toluidina (0 05 mL, 0 43 mmol) El aislamiento por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 10% como el eluyente dio **280** (0 121 g, 58%) MS (ES+) *m/z* 416 (M+H), 438 (M+Na), MS(ES-) *m/z* 414 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 30 (br s, 1H), 7 71 (d 1H), 7 53 (dd, 1H), 7 36 (d 1H), 7 34-7 31 (m, 2H), 7 22-7 17 (m,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

344

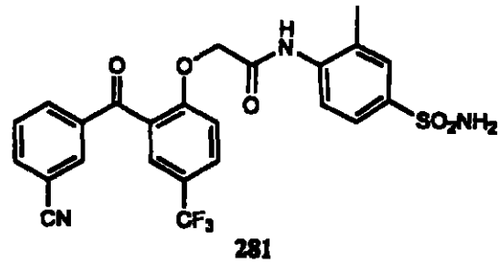

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4259
1256

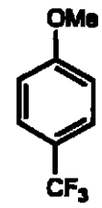
2H), 7 09 (app t, 1H), 7 05-7 01 (m, 2H), 4 [illegible]s, 2H), 2 18 (s, 3H) ppm

Ejemplo 119



281

Paso A



282

Una mezcla de trifluoro-*p*-cresol (18 9 g, 117 mmol), carbonato de potasio (16 4 g, 119 mmol) y yodometano (9 8 mL, 158 mmol) en 200 mL de acetona, se calentó a reflujo por 8 5 horas, después se agitó a temperatura ambiente unas 16 horas adicionales La mezcla de reacción entonces se concentró *in vacuo*, y el residuo se dividió

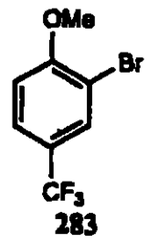
LIC MANUEL A SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
VICTORIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



4266/1257

entre 150 mL de agua y 150 mL de acetato de etilo La capa acuosa se extrajo con otros 150 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar **282** (18 97 g, 92%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 55 (d, 2H), 6 96 (d, 2H), 3 85 (s, 3H)



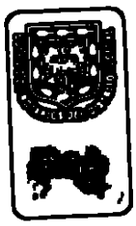
283

Paso B

Se agrego bromo (4 1 mL, 79 mmol) en forma de gotas a una solución de **282** (13 2 g, 75 2 mmol) y acetato de sodio (6 48 g, 79 mmol) en 150 mL de ácido glacial acetico durante 35 minutos La mezcla de reacción se agitó unas 23 horas adicionales a temperatura ambiente, después, se agregó $NaHSO_3$ al 10% (acuoso), hasta que la mezcla de reacción naranja llegó a ser incolora La mezcla entonces se extrajo con dos porciones de 150 mL de CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

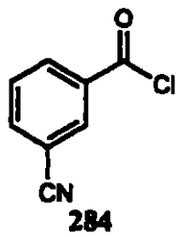

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1258
PC64

concentraron *in vacuo* para dar 26 48 g del material crudo La purificacion por cromatografia instantánea usando acetato de etilo/hexano al 2% como eluyente dio **283** (2 232 g, 12%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 79 (d, 1H), 7 53 (dd, 1H), 6 94 (d, 1H), 3 93 (s, 3H) ppm

Paso C

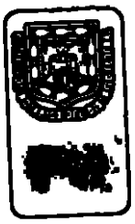


284

Se agregó cloruro de oxalilo (48 mL, 96 5 mmol) en forma de gotas durante 1 hora a una solución de ácido 3-cianobenzoico (5 767 g, 38 6 mmol) en 200 mL de CH_2Cl_2 y 0 10 mL de DMF, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 horas La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar **284** (8 516 g), la cual se usó inmediatamente sin purificación adicional o caracterización

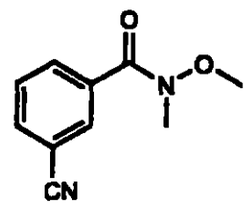
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1259

Paso D



285

Una solución de N,O-dimetilhidroxilamina (4 90 g, 50 2 mmol) en 20 mL de trietilamina y 100 mL de cloroformo, se enfriaron a 0°C, y **284** (8 52 g, 38 6 mmol) se agregaron en forma de gotas durante 10 minutos La mezcla resultante se agitó a 0°C por 10 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 25 horas La mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de acetato de etilo y se lavó con dos porciones de 100 mL de agua y una pequeña porción de salmuera La capa orgánica entonces se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 285 (6 381 g, 90%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 02 (s, 1H), 7 95 (d, 1H), 7 75 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 3 54 (s, 3H), 3 39 (s, 3H)

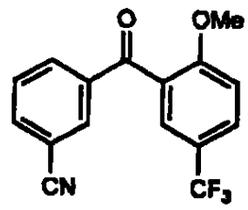
Paso E

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1263
A260



286

Se agregó en forma de gotas n-Butil-litio (7 7 mL de una solución 1 6 M en hexanos), a una solución de **283** (2 735 g, 10 7 mmol) en 40 mL de eter a -78°C durante 15 minutos La mezcla de reacción se agitó a -78°C por unos 15 minutos adicionales, después se agregó en forma de gotas durante 20 minutos, una solución de **285** (2 24 g, 11 8 mmol) en 15 mL de éter La mezcla resultante se agitó por 1 hora a -78°C, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando por 4 67 horas La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con la adición lenta de 20 mL de agua, se agitó abierta al aire por 45 minutos, y se dividió entre 100 mL de éter y 100 mL de agua La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo*, para dar 4 036 g de un líquido naranja La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 5-10% como eluyente dio **286** (1 850

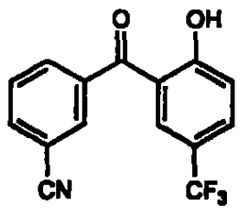
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 37
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1261
476

g, 57%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 01-7 99 (m, 2H), 7 83 (d, 1H), 7 78 (d, 1H), 7 67 (s, 1H), 7 59 (dd, 1H), 7 08 (d, 1H), 3 76 (s, 3H)

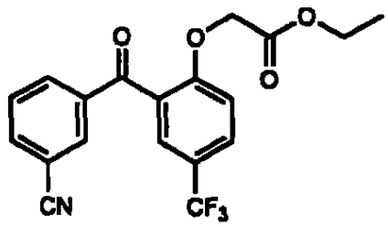


287

Paso F

El compuesto del título (1 781 g, 100%) se preparó de conformidad con el Procedimiento General IX a partir de un derivado anisol **286** (1 805 g, 5 91 mmol) Este intermediario se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 99 (s, 1H), 7 97 (s, 1H), 7 92 (d, 1H), 7 87 (d, 1H), 7 77 (dd, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 69 (t, 1H), 7 21 (d, 1H)

Paso G



288

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

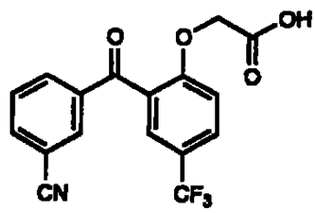

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1262

Se preparó el compuesto del título (2 196 g, 100%), de conformidad con el Procedimiento General II a partir del derivado fenol **287** (1 78 g, 5 91 mmol) Este intermediario se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 13 (s, 1H), 8 09 (d, 1H), 7 82 (d, 1H), 7 74 (d, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 58 (t, 1H), 6 90 (d, 1H), 4 58 (s, 2H), 4 20 (q, 2H), 1 24 (t, 3H)

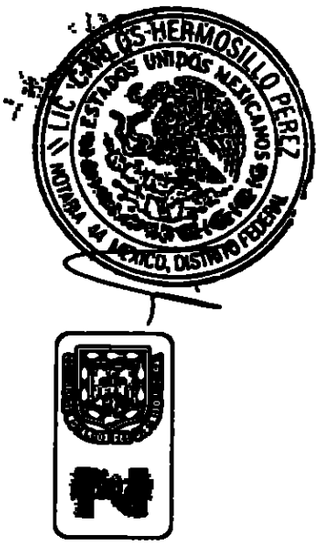
Paso H



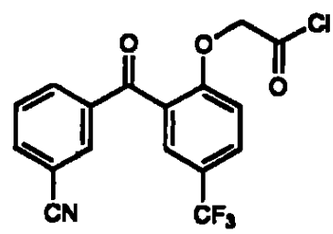
289

Se preparó el compuesto del título (1 758 g, 85%) de conformidad con el Procedimiento General III, a partir del derivado éster **288** (2 2 g, 5 91 mmol) Este intermediario se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 18 (s, 1H), 8 11 (d, 1H), 7 90 (d, 1H), 7 78 (dd, 1H), 7 69 (d, 1H), 7 64 (t, 1H), 7 12 (d, 1H), 4 86 (s, 2H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1263
4266



290

Paso I

Se preparó el compuesto del título (0 432 g), de conformidad con el Procedimiento General V a partir del derivado del ácido **289** (0 345 g, 0 99 mmol) Este intermediario se usó inmediatamente sin purificación adicional o caracterización

Paso J

Se preparó el compuesto **281** de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del cloruro del ácido **290** (0 49 mmol) y el derivado anilina **466** (0 076 g, 0 41 mmol) La purificación por cromatografía instantanea usando metanol/cloruro de metileno al 1% como el eluyente dio **281** (0 113 g, 53%) MS(ES+) *m/z* 516 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 48 (s, 1H), 8 20 (s, 1H), 8 10-8 06 (m, 2H), 7 94 (dd, 1H), 7 80 (d, 1H), 7 70 (app t, 1H), 7 65-7 62 (m, 2H), 7 57 (dd, [illegible] 36 (d,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

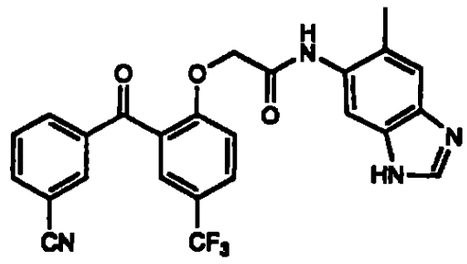

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1264
1267

1H), 7 24 (s, 2H), 4 90 (s, 2H), 2 17 (s, 3H)

Ejemplo 120

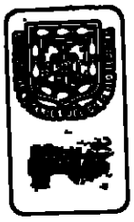


291

Se preparó el compuesto **291** de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del cloruro del ácido **290** (0 49 mmol) y el derivado anilina **210** (0 060 g, 0 41 mmol) La purificación por cromatografía instantanea usando metanol/cloruro de metileno 1-3%, seguido por cristalización a partir de cloruro de metileno/hexano dio **291** (0 046 g, 20%) MS(ES+) *m/z* 479(M+H), MS(ES-) *m/z* 477 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8 18-8 16 (m, 2H), 8 07 (d, 1H), 7 94-7 89 (m, 2H), 7 79 (d, 1H), 7 65 (app t, 1H), 7 62 (s 1H), 7 44-7 41 (m, 2H), 4 85 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)

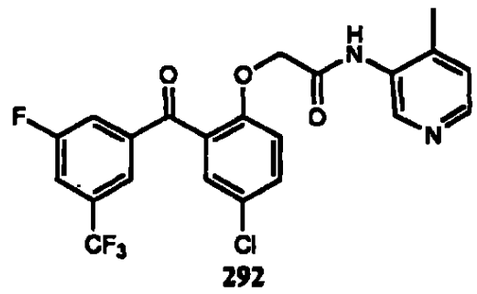
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



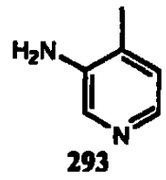
1265

Ejemplo 121



292

Etapa A



293

Se agitó una mezcla de 4-metil-3-nitropiridina (1 102 g, 7 24 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0 096 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno de 49 psi por 2 horas La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **293** (0 849 g, cuant) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 00 (s, 1H), 7 92 (d, 1H), 6 93 (d, 1H), 3 59 (br s, 2H), 2 14 (s, 3H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

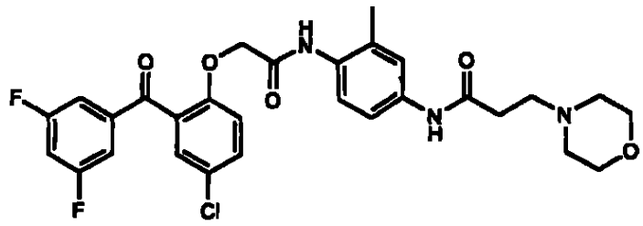

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1266
1269

Etapa B

Se preparó el compuesto **292** de conformidad con el Procedimiento General IV a partir del ácido 71 (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado aminopiridilo **293** (0 065 g, 0 6 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 0 5-2% como el eluyente di **292** (0 071 g, 30%) como un sólido blanco MS(ES+) *m/z* 467 (M+H), MS(ES-) *m/z* 465 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 84 (s, 1H), 8 65 (s, 1H), 8 35 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 7 70 (d, 1H), 7 62-7 58 (m, 2H), 7 40 (d, 1H), 7 16 (d, 1H), 7 10 (d, 1H), 4 76 (s, 2H), 2 26 (s, 3H) ppm

Ejemplo 122



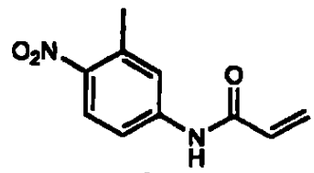
294

Etapa A

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

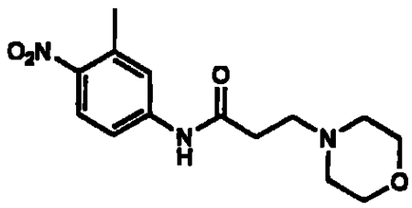
1267
4770



295

Se enfrió a 0°C, una mezcla de 3-metil-4-nitroanilina (1 052 g, 6 91 mmol) y trietilamina (1 16 mL, 8 29 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno, y se agregó en forma de gotas durante 5 minutos cloruro de acriloilo (0 62 mL, 7 61 mmol) La mezcla resultante se agitó unas 1 5 horas adicionales a 0°C, despues se diluyó con 35 mL de cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar **295** (1 941 g), el cual se uso sin purificacion adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 52 (br s, 1H), 8 01 (d, 1H), 7 75 (d, 1H), 7 65 (dd, 1H), 6 49-6 40 (m, 2H), 5 78 (dd, 1H), 2 60 (s, 3H)

Etapa B



296

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

411

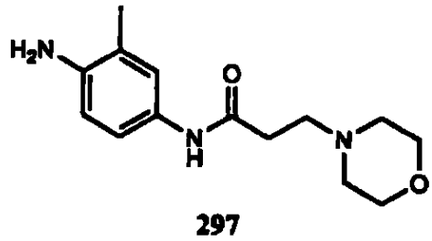

LIC. CARLOS J. GONZALEZ PEREZ
NOTARIA 41
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1268

Una mezcla del compuesto **295** (6 91 mmol) y morfolina (0 63 mL, 7 26 mmol) en 25 mL de etanol, se calentó a reflujo por 2 3 horas La mezcla de reacción entonces se concentró *in vacuo*, se suspendió en acetato de etilo, y se filtró Lo filtrado se concentro *in vacuo*, se disolvió en acetato de etilo, y se dejó cristalizar La impureza cristalina se removio por filtración, y lo filtrado se concentró *in vacuo* para dar **296** (1 767 g, 87%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 24 (br s, 1H), 8 03 (d, 1H), 7 54 (d, 1H), 7 43 (dd, 1H), 3 84-3 82 (m, 4H), 2 76-2 73 (m, 2H), 2 64 (br, s, 4H), 2 62 (s, 3H), 2 58-2 55 (m, 2H) ppm

Etapa C



297

Una mezcla del compuesto **296** (0 202 g, 0 69 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0 018 g) en 10 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1269

53 psi por 2 17 horas La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **297** (0 192 g, cuant) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10 44 (br s, 1H), 7 38 (s, 1H), 7 27 (dd, 1H), 6 76 (s, 1H), 3 97-3 92 (m, 4H), 2 91-2 83 (m, 2H), 2 77-2 72 (m, 4H), 2 66-2 62 (m, 2H), 2 25 (s, 3H)

Etapa D

Se preparo el compuesto **294** de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del cloruro del ácido **49** (0 5 mmol) y el derivado anilina **297** (0 180 g, 0 68 mmol) La purificacion por cromatografía instantanea usando metanol/cloruro de metileno al 1-2% como el eluyente dio **294** (0 203 g, 71%) MS(ES-) *m/z* 570 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10 64 (s, 1H), 8 27 (s, 1H), 7 57 (d, 1H), 7 52-7 48 (m, 2H), 7 35 (d, 1H), 7 31-7 30 (m, 2H), 7 22-7 20 (d, 1H), 7 04-7 00 (m, 2H), 4 64 (s, 2H), 3 77 (br s, 4H), 2 71-2 68 (m, 2H), 2 57 (br s, 4H), 2 50-2 47 (m, 2H), 2 14 (s, 3H)

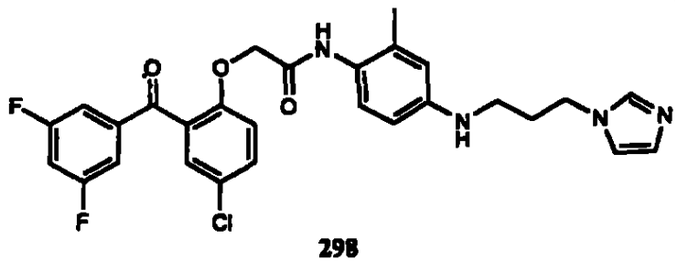
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



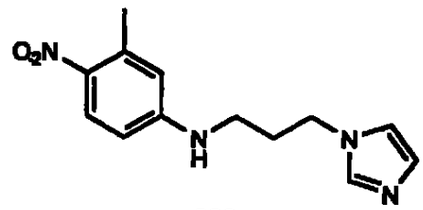
A273 1270

Ejemplo 123



298

Etapa A



299

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 24 mL, 2 0 mmol), 1-(3-aminopropil)-imidazol (0 41 mL, 3 4 mmol), y bicarbonato de sodio (0 302 g, 3 6 mmol) en 5 mL de piridina y 0 5 mL de agua Se calento a reflujo por 3 horas La mezcla de reacción entonces se dividió entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo La capa orgánica se concentró para dar un sólido amarillo, el cual se purificó por cristalización a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar **299** (0 255 g, 49%)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

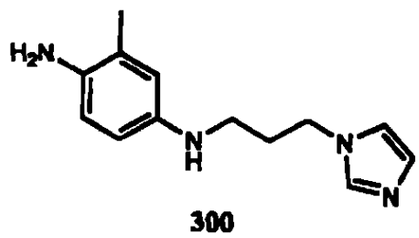


1274

1271

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 92 (d, 1H), 7 60 (d, 1H), 7 16 (s, 1H), 7 08 (t, 1H), 6 87 (s, 1H), 6 47 (dd, 1H), 6 40 (d, 1H), 4 04-3 98 (m, 2H), 3 06-3 01 (m, 2H), 2 47 (s, 3H), 1 98-1 91 (m, 2H)

Etapa B



300

Una mezcla del compuesto **299** (0 233 g, 0 90 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0 020 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrogeno de 53 psi por 1 hora La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **300** (0 166 g, 80%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 48 (s, 1H), 7 07 (s, 1H), 6 92 (s, 1H), 6 58 (d, 1H), 6 40 (d, 1H), 6 36 (dd, 1H), 4 08 (t, 2H), 3 49-3 48 (m, 1H), 3 26 (br s, 2H), 3 08-3 05 (m, 2H), 2 13 (s, 3H), 2 08-2 02 (m, 2H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

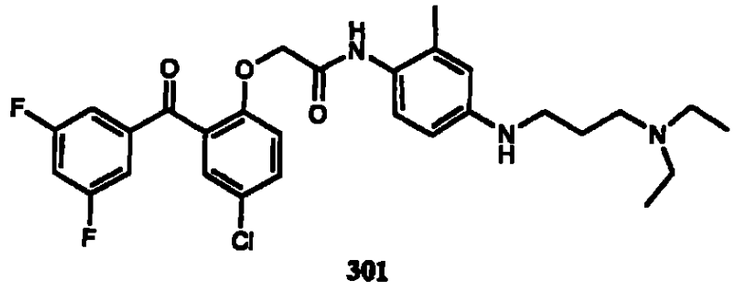


A23/1272

Etapa C

Se preparó el compuesto **298**, de conformidad con el Procedimiento General IV a partir del ácido **49** (0 196 g, 0 6 mmol) y el derivado anilina **300** (0 155 g, 0 67 mmol) La purificación por cromatografia instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 2%, como el eluyente dio **298** (0 219 g, 68%) MS(ES+) *m/z* 539 (M+H), MS (ES-) *m/z* 537 (M-H)$^{-}$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 08 (s, 1H), 7 55 (dd, 1H), 7 49 (s, 1H), 7 39 (d, 1H), 7 35-7 31 (m, 2H), 7 30 (d, 1H), 7 08 (s, 1H), 7 06-7 01 (m, 2H), 6 93 (s, 1H), 6 43-6 40 (m, 2H), 4 67 (s, 2H), 4 09-4 06 (m, 2H), 3 54 (br s, 1H), 3 11 (t, 2H), 2 11-2 06 (m, 5H)

Ejemplo 124



301

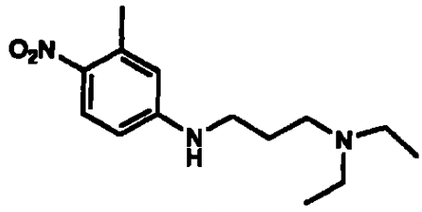



LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1273

Etapa A



302

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 37 mL, 3 0 mmol), N,N-dietil-1,3-propandiamina (0 80 mL, 5 1 mmol), y bicarbonato de sodio (0 454 g, 5 4 mmol) en 7 5 mL de piridina y 0 75 mL de agua, se calentaron a reflujo por 3 horas La mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente unas 3 horas adicionales, después se dividió entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo La capa acuosa se extrajo con unos 20 mL adicionales de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 0 833 g del material crudo La purificación por cromatografía instantanea usando metanol/cloruro de metileno al 1-5% como el eluyente dio **302** (0 742 g, 93%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1H), 6 66 (br s, 1H), 6 34 (dd, 1H), 6 27 (d, 1H), 3 29-3 25 (m, 2H), 2 61 (s, 3H), 2 60-2 51 (m, 6H), 1 81-1 75

LIC MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

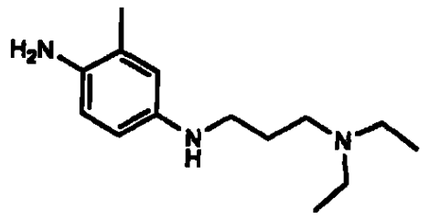

LIC. CARLOS HERMOSILLO Y ARIAS
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1274

(m, 2H), 1 06 (t, 6H)

Etapa B



303

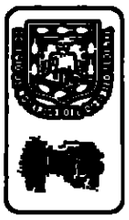
Una mezcla del compuesto **302** (0 730 g, 2 75 mmol) y paladio sobre carbon al 10% (0 070 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 55 psi por 1 17 horas La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **303** (0 581 g, 90%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 57 (d, 1H), 6 42-6 37 (m, 2H), 3 11-3-08 (m, 2H), 2 54-2 49 (m, 6H), 2 14 (s, 3H), 1 78-1 71 (m, 2H), 1 03 (t, 6H)

Etapa C

Se preparó el compuesto **301** de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **49** (0 196 g, 0 6 mmol) y el derivado anilina

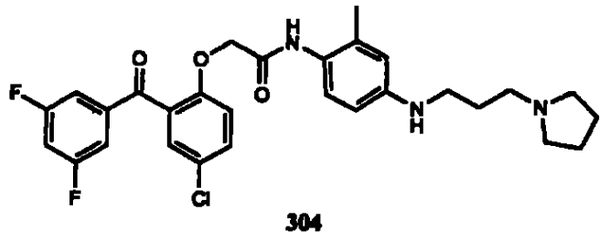
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
S — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



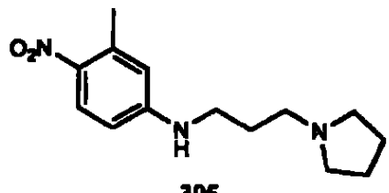
303 (0 158 g, 0 67 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando metanol al 3%/trietilamina al 0 1%/cloruro de metileno como el eluyente, seguido por la cristalizacion a partir de acetato de etilo/hexano, dio **301** (0 113 g, 35%) MS (ES+) *m/z* 544 (M+H), MS(ES-) *m/z* 542 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 96 (br s, 1H), 7 54 (dd, 1H), 7 39 (d, 1H), 7 34-7 31 (m, 2H), 7 25 (d, 1H), 7 05-6 99 (m, 2H), 6 43-6 41 (m, 2H), 4 65 (s, 2H), 3 15 (t, 2H), 2 57-2 52 (m, 6H), 2 07 (s, 3H), 1 80-1 73 (m, 2H), 1 05 (t, 6H)

Ejemplo 125



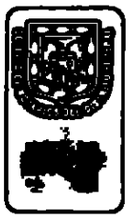
304

Etapa A



305

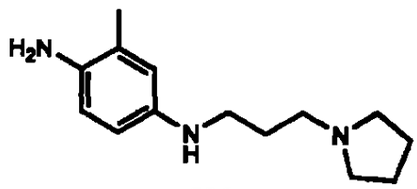

LIC. CARLOS HERMOSILLO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



APC9 1276

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 37 mL, 3 0 mmol), 1-(3-aminopropil)pirrolidina (0 64 mL, 5 1 mmol) y bicarbonato de sodio (0 454 g, 5 4 mmol) en 7 5 mL de piridina y 0 75 mL de agua, se calentó a reflujo por 3 horas La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente unas 3 horas adicionales, despues se dividió entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo La capa acuosa se extrajo con unos 20 mL adicionales de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas entonces se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 0 758 g del material crudo La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno 0 5-10% como el eluyente dio **305** (0 595 g, 75%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1H), 6 35 (dd, 1H), 6 29 (d, 1H), 6 09 (br s, 1H), 3 30-3 26 (m, 2H), 2 65-2 62 (m, 2H), 2 61 (s, 3H), 2 58-2 52 (m, 4H), 1 86-1 78 (m, 6H)

Etapa B



306

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1280
1277

Una mezcla del compuesto **305** (0 590 g, 2 24 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0 060 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 60 psi por 1 33 horas La mezcla de reaccion entonces se filtró a traves de Celite y se concentro *in vacuo* para dar **306** (0 520 g, 99%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 57 (d, 1H), 6 42 (d, 1H), 6 39 (dd, 1H), 3 23 (br s, 2H), 3 12 (t, 2H), 2 56 (t, 2H), 2 53-2 48 (m, 4H), 2 13 (s, 3H), 1 84-1 75 (m, 6H) ppm

Etapa C

Se preparo el compuesto **304** de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del acido **49** (0 196 g, 0 6 mmol) y el derivado anilina **306** (0 156 g, 0 67 mmol) La purificación por cromatografia instantánea usando metanol al 3%/trietilamina al 0 1%/cloruro de metileno como el eluyente, seguido por la cristalización a partir de acetato de etilo/hexano, dio **304** (0 064 g, 20%) MS (ES+) *m/z* 542 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 98 (s, 1H), 7 54 (dd, 1H), 7 39 (d, 1H), 7 36-7 31 (m, 2H), 7 26 (s, 1H), 7 05-7 00 (m,

LIC RAFAEL M SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

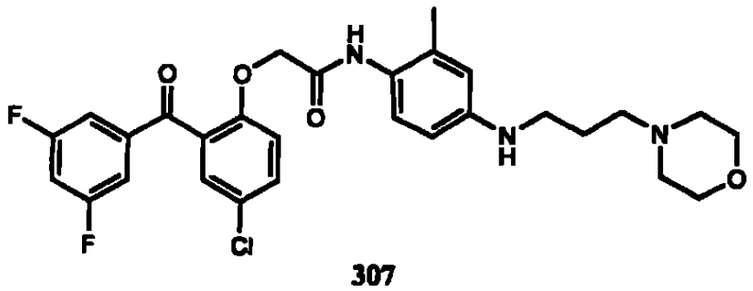


1278

1284

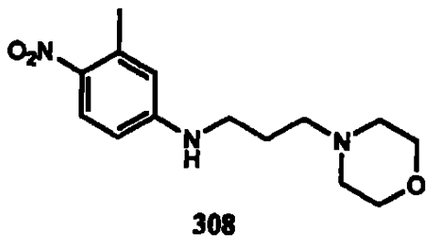
2H), 6 44-6 42 (m, 2H), 4 65 (s, 2H), 2 18 (t, 2H), 2 65-2 59 (m, 6H), 2 07 (s, 3H), 1 87-1 79 (m, 6H)

Ejemplo 126



307

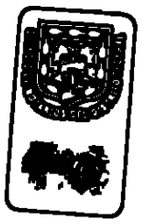
Etapa A



308

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 24 mL, 2 0 mmol), 4-(3-aminopropil)morfolina (0 50 mL, 3 4 mmol), y bicarbonato de sodio (0 302 g, 3 6 mmol) en 5 mL de piridina y 0 5 mL de agua, se calentó a reflujo por 1 hora La mezcla de reacción entonces se dividió entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo, y la capa orgánica se

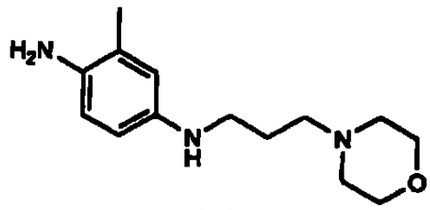

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1279
4282

secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 0 493 g, del material crudo La purificación por cromatografía instantánea usando metanol al 1%/cloruro de metileno como el eluyente dio **308** (0 279 g, 50%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1H), 6 38 (dd, 1H), 6 31 (s, 1H), 5 92 (br s, 1H), 3 77-3 75 (m, 4H), 3 31-3 27 (m, 2H), 2 6 (s, 3H), 2 54-2 50 (m, 6H), 1 85-1 79 (m, 2H)

Etapa B



309

Una mezcla del compuesto **308** (0 266 g, 0 95 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0 020 g) en 5 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmosfera de gas de hidrógeno a 60 psi por 2 horas La mezcla de reacción se filtró entonces a traves de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **309** (0 229 g, 97%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 58 (d, 1H), 6 43 (d, 1H), 6 39 (dd, 1H), 3 74-3 72 (m, 4H), 3 14-3 11 (m, 2H), 2 48-


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 94
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



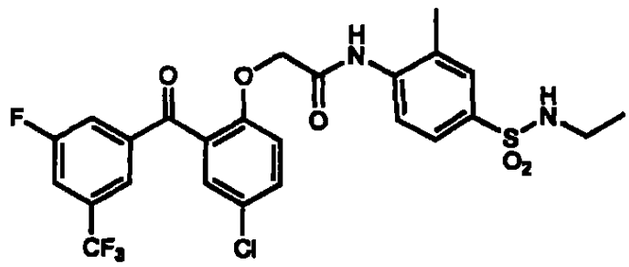
1283
1280

2 45 (m, 6H), 2 14 (s, 3H), 1 81-1 75 (m, 2H)

Etapa C

El compuesto **307** se preparó de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **49** (0 092, 0 28 mmol) y el derivado anilina **309** (0 070 g, 0 28 mmol) La purificacion por cromatografia instantanea usando metanol al 3%/trietilamina al 0 1%/cloruro de metileno como el eluyente, dio **307** (0 101 g, 65%) MS(ES+) *m/z* 558 (M+H) ,\ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 00 (s, 1H), 7 54 (dd, 1H), 7 40-6 72 (m, 6H), 6 62 (d, 1H), 6 45-6 42 (m, 2H), 4 66 (s, 2H), 3 75-3 61 (m, 4H), 3 17 (t, 2H), 2 49-2 25 (m, 6H), 2 08 (s, 3H), 1 82-1 51 (m, 2H)

Ejemplo 127



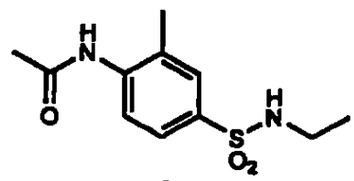
310

Etapa A

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MOTIVA LA MEXICO, ESTADO FEDERAL

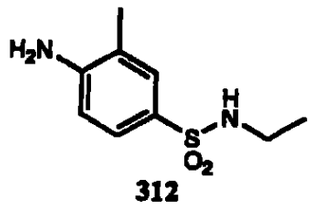




311

Una mezcla de cloruro de sulfonilo **464** (1 10 g, 4 4 mmol), etilamina (3 3 mL de 2 0 M de una solución de THF, 6 6 mmol), y piridina (0 39 mL, 4 8 mmol) en 50 mL de cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente por 11 días La mezcla de reacción entonces se diluyó con 50 mL de agua y se filtró para dar 0 605 g del material crudo La cristalización a partir de metanol dio **311** (0 425 g, 38%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 40 (s, 1H), 7 73 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 7 53 (dd, 1H), 7 39 (t, 1H), 2 75-2 68 (m, 2H), 2 26 (s, 3H), 2 07 (s, 3H), 0 93 (t, 3H)

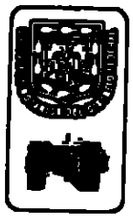
Etapa B



312

Una mezcla del compuesto **311** (0 908 g, 1 2


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1282
1285

mmol) 1 5 M HCl (2 5 mL), y etanol (12 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, después se agitó a temperatura ambiente una hora adicional La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y se extrajo con dos porciones de 30 ml de cloruro de metileno Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar **312** (0 337 g), el cual se usó sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 54 (m, 2H), 6 68 (d, 1H), 4 29 (t, 1H), 4 07 (br s, 2H), 3 00-2 93 (m, 2H), 2 18 (s, 3H), 1 10 (t, 3H)

Etapa C

Se preparó el compuesto **310** se conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **71** (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado anilina **312** (0 169 g, 0 6 mmol) La purificación por cromatografia instantanea usando acetato de etilo/hexano al 15-25%, como eluyente, dio **310** (0 016 g, 6%) MS(ES+) *m/z* 573 (M+H), MS(ES-) *m/z* 571 (M-H), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 67 (s, 1H), 8 08 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 7 69 (m, 3H), 7 59 (dd, 2H), 7 38 (d, 1H), 7 09 (d, [illegible] (s,

LIC MANUEL4M SOTO
Perito Traductor

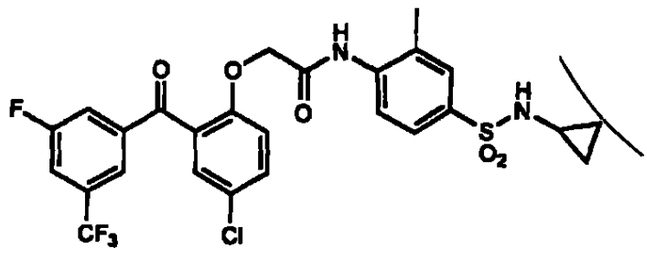

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1283
1286

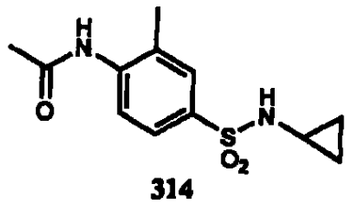
2H), 3 03-2 95 (m, 2H), 2 31 (s, 3H), 1 11 (t, 3H)

Ejemplo 128



313

Etapa A



314

Una mezcla de cloruro de sulfonilo **464** (1 10 g, 4 4 mmol), ciclopropilamina (0 46 mL, 6 6 mmol), y piridina (0 39 mL, 4 8 mmol) en 50 mL de cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente por 6 días La mezcla de reacción entonces se filtró para dar 0 800 g del material crudo La cristalización de metanol dio **314** (0 329 g, 28%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 41 (s, 1H), 7 78 (s, 1H), 7 77-7 60 (m, 2H), [illegible] (d, 1H),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

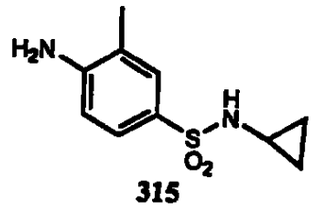

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1284
1287

2 27 (s, 3H), 2 08 (s, 3H), 2 06-2 03 (m, 1H), 0 45-0 42 (m, 2H), 0 36-0 34 (m, 2H)

Etapa B



315

Una mezcla del compuesto **314** (0 324 g, 1 2 mmol), HCl 1 5 M (2 5 mL), y etanol (12 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, después se agitó a temperatura ambiente una hora adicional La mezcla de reaccion se vertió en 25 mL de $NaHCO_3$ saturado (acuoso), y se extrajo con dos porciones de 25 mL de cloruro de metileno Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar **315** (0 256 g, 94%), el cual se uso sin purificacion adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 57-7 55 (m, 2H), 6 69 (d, 1H), 4 48 (br s, 2H), 2 22-2 19 (m, 4H), 0 59-0 55 (m, 4H)




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

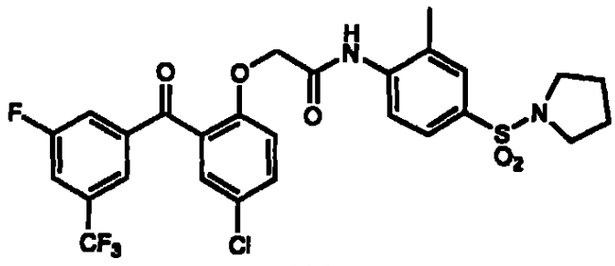


1288
1285

Etapa C

Se preparó el compuesto **313** de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **71** (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado anilina **315** (0 124 g, 0 55 mmol) La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 15-25% como el eluyente, dio **313** (0 026 g, 9%) MS (ES+) *m/z* 585 (M+H), MS(ES-) *m/z* 583 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 68 (s, 1H), 8 12 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 7 75-7 71 (m, 3H), 7 59 (dd, 2H), 7 47-7 43 (m, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 4 75 (s, 2H), 2 32 (s, 3H), 2 25-2 19 (m, 1H), 0 63-0 57 (m, 4H)

Ejemplo 129



316

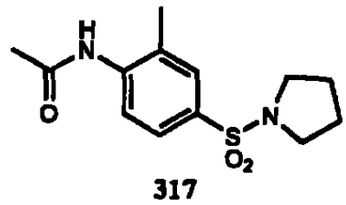
Etapa A

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



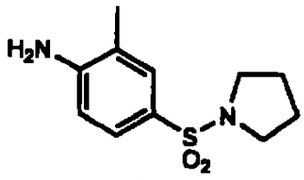
4089/1286



317

Una mezcla de cloruro de sulfonilo **464** (1 10 g, 4 4 mmol), pirrolidina (0 55 mL, 6 6 mmol), y piridina (0 39 mL, 4 8 mmol) en 50 mL de cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente por 6 dias La mezcla de reacción entonces se filtro y la pasta del filtro se lavó con cloruro de metileno y metanol y se seco con una bomba a vacio para dar **317** (0 696 g, 56%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 39 (s, 1H), 7 82 (d, 1H), 7 60 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 3 10-3 07 (m, 4H), 2 28 (s, 3H), 2 09 (s, 3H), 1 64-1 58 (m, 4H)

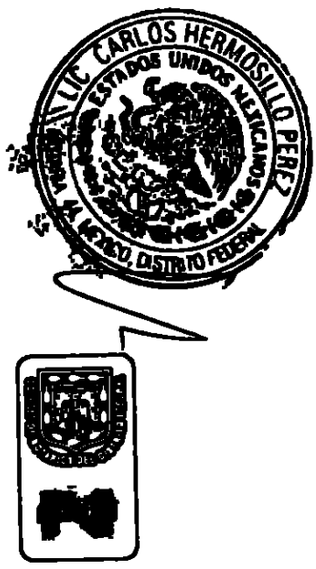
Etapa B



318

Una mezcla del compuesto **317** (0 690 g, 2 44 mmol), HCl 1 5 M (5 0 mL), y etanol (25 mL)

LC TRANSLATIONS
Le to T ...
INGLES — ESP...

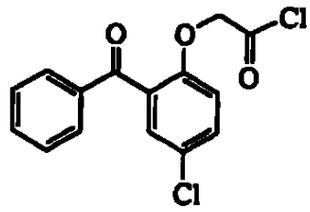

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1287
4290

se calento a 80°C por 18 horas, despues se agito a temperatura ambiente unas 7 horas adicionales La mezcla de reacción se filtró para dar **318** (0 369 g, 63%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 29-7 26 (m, 2H), 6 64 (d, 1H), 5 73 (br s, 2H), 3 01-2 98 (m, 4h), 2 05 (s, 3H), 1 60-1 56 (m, 4H)

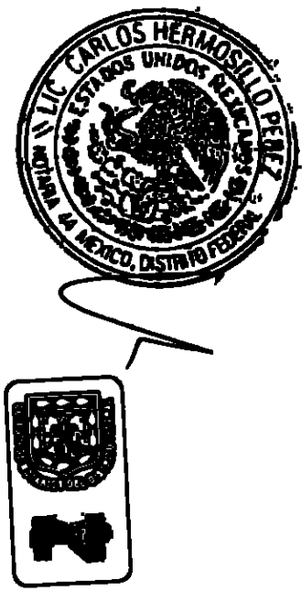
Etapa C

Se preparó el compuesto **316**, de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **71** (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado anilina **318** (0 132 g, 0 55 mmol) La purificación por cromatografia instantanea usando acetato de etilo/hexano 15-25% como el eluyente dio **316** (0 013 g, 4%) MS (ES+) *m/z* 599 (M+H), MS(ES-) *m/z* 597 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 36 (s, 1H), 7 97-7 01 (m, 9H), 4 78 (s, 2H), 3 08-3 04 (m, 4H), 2 15 (s, 3H), 1 59-1 56 (m, 4H)



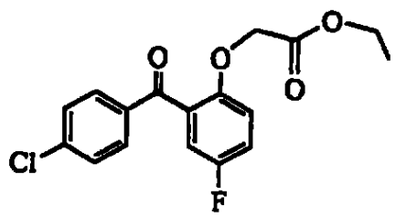
320




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1288
1291

El ácido carboxílico **105** (5 g, 17 mmol), cloruro de metileno (90 mL), y cloruro de tionilo (13 2 mL, 18 mmol), se usaron como se describe en el procedimiento general XV para proporcionar **320** como un aceite naranja (5 31 g) El producto crudo se usó sin purificacion adicional

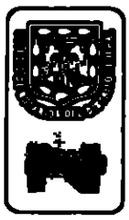


321

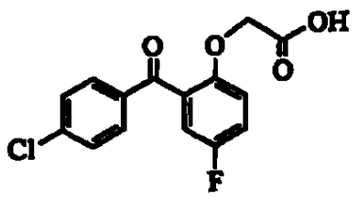
4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona (Lancaster, 5 g, 20 mmol), carbonato de potasio (13 8 g, 100 mmol), bromoacetato de etilo (2 5 mL, 23 mmoL), y acetona (200 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **321** como un sólido naranja/blancuzco (6 72 g, del material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 2 (t, 3H), 4 1 (m, 2H), 4 75 (s, 2H), 7 15 (dd, 1H), 7 3 (dd, 1H), 7 35-7 4 (m, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 8 (d, 2H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

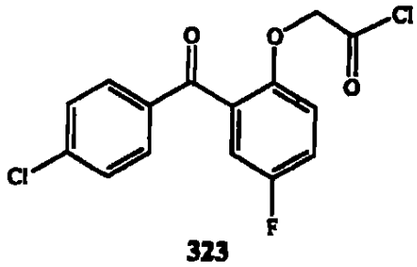


1289
AL 92



322

Se usaron el eter **321** (6 72 g, 20 mmol), etanol (80 mL), agua (20 mL), y monohidrato hidróxido de litio (1 g, 24 mmol), como en el procedimiento general III para proporcionar el ácido carboxílico **322** como un sólido blancuzco (6 56 g, del material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 3 (d,1 H), 7 4 (m, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 8 (d, 2H), 13 (bs, 1H), MS(ES$^-$) *m/z* 307 (M-H)$^-$

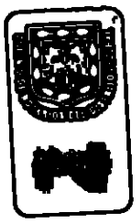


323

En un matraz de bola, se colocaron ácido **322** (3 g, 10 mmol) y cloruro de tionilo (51 mL de una solución 2N en cloruro de metileno, 102 mmol)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

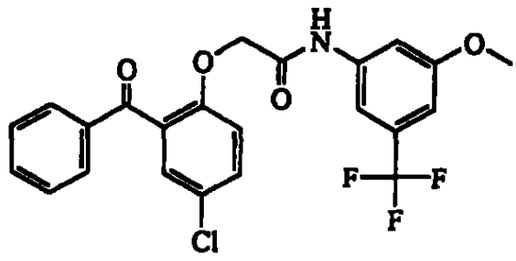

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA



AL93 1290

Después de someterlo a reflujo por 1 1/2 hora, la mezcla se concentró in vacuo para dar **323**, como un aceite purpura obscuro, el cual se usó sin caracterizacion o purificacion

Ejemplo 130



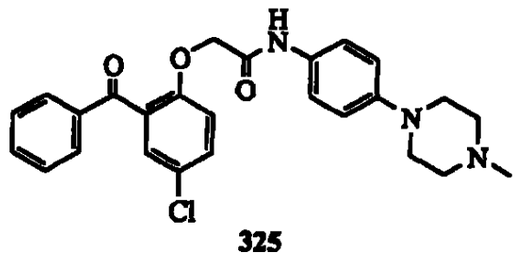
324

3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (Aldrich, 0 309 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro ácido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (7 mL), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **324** como un sólido blancuzco (0 17 g, 23%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 8 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 (s, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 4H), 7 8 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 462 $(M-H)^-$


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

429A
1291.

Ejemplo 131



325

4-(N-metilpiperazinil)anilina (Biomet Research Ltd , 0 237 g, 1 24 mmol), NEt_3 (0 26 mL, 1 87 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro ácido **320** (0 38 g, 1 24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 49 1 y 24 1 cloruro de metileno metanol, para proporcionar **325** como un solido amarillo (0 16 g, 27%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 2 4 (t, 4H), 3 1 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 2 (d, 2H), 7 3 (d, 2H), 7 5 (s, 1H), 7 55 (t, 2H), 7 6-7 7 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 5 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 462 $(M-H)^-$

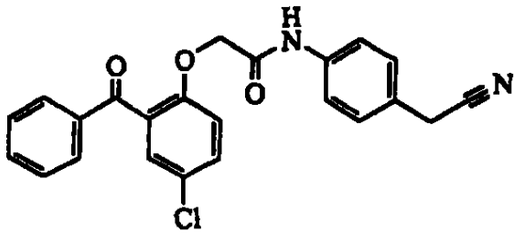
Ejemplo 132

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



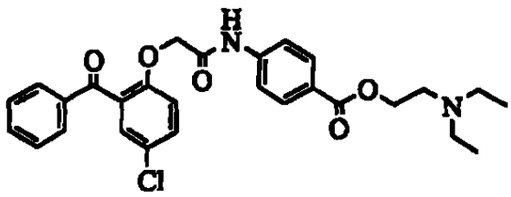
1292



326

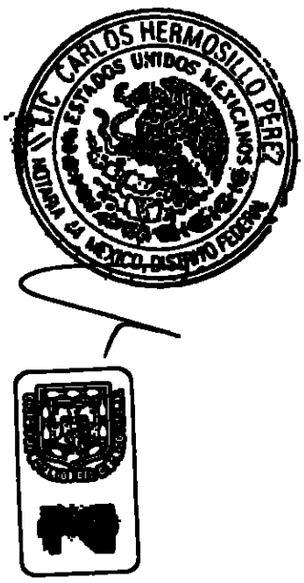
4-aminofenilacetonitrilo (Aldrich, 0 214 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del acido **320**, (0 5 g, 1 62 mml) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando 7 3 hexanos acetato de etilo, con 0 01% NEt_3 para proporcionar **326** como un sólido naranja (0 26 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 4 (s, 2H), 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 3 (d, 2H), 7 45 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 9 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 403 $(M-H)^-$

Ejemplo 133



327

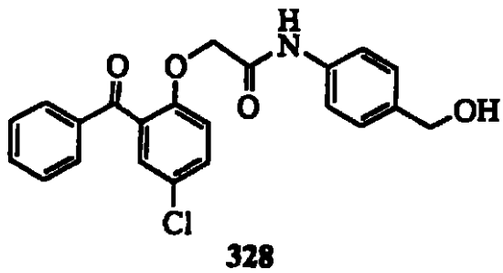
LIC MANUEL H SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 29 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

4296
1293

Procaina (ICN, 0 382 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **320** (0 38 g, 1 24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 24 1 cloruro de metileno metanol, para proporcionar **327** como un solido blancuzco (0 037 g, 45%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 (t, 6H), 2 8 (bs, 2H), 4 3 (bs, 2H), 4 8 (bs, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 5-7 7 (m, 8H), 7 8 (d, 2H), 7 9 (d, 2H), 10 2 (s, 1H), MS (AP^+) *m/z* 509 $(M+H)^+$

Ejemplo 134



328

Alcohol 4-aminobencílico (Fluka, 0 2 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del acido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

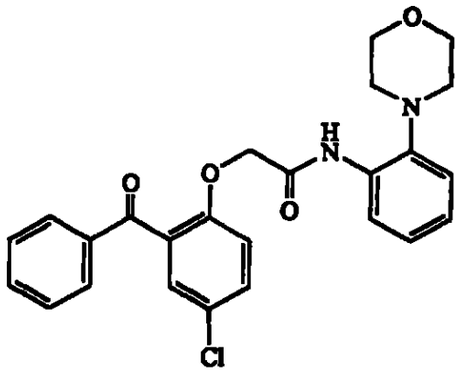

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1294
1297

procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **328** como un solido amarillo obscuro (0 06 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 45 (d, 2H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (t, 1H), 7 2 (t, 3H), 7 45 (t, 3H), 7 55 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 394 $(M-H)^-$

Ejemplo 135



329

2-morfolinoanilina (Lancaster, 0 288 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del acido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 hexanos acetato de etilo para

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL


C. LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

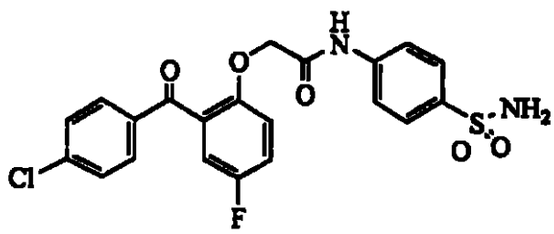


4298

proporcionar **329** como un sólido blancuzco (0 082 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 65 (s, 4H), 3 5 (s, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 1 (t, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4 (t, 2H), 7 5 (m, 2H), 7 6 (d, 1H), 7 7 (d, 2H), 7 9 (s, 1H), 8 7 (s, 1H), MS (E^+) *m/z* 451 $(M+H)^+$

1295

Ejemplo 136



330

Sulfanilamida (Aldrich, 0 263 g, 1 53 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **323** (0 5 g, 1 53 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usó como en el procedimiento general X La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se trituró con cloruro de metileno, acetato de etilo, hexanos, y metanol, y se filtró El sólido resultante se lavó con éter dietílico y acetato de etilo para dar un sólido blancuzco, el cual se trituro con agua y se filtro para dar **330** como un sólido blancuzco

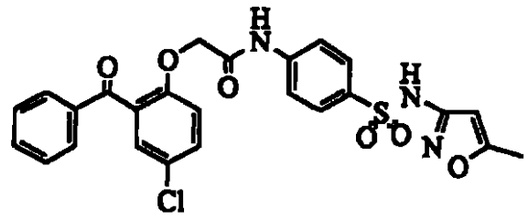
LIC MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
LOTERIA NACIONAL
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



(0 078 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 15 (dd, 1H), 7 2 (s, 2H), 7 25 (d, 1H), 7 35 (t, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 65 (d, 2H), 9 8 (bs, 2H), 10 25 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 461 (M-H)$^-$

Ejemplo 137



331

Sulfametoxazol (Aldrich, 0 424 g, 1 67 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **320** (0 52 g, 1 68 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3 2 hexanos acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **331** como un sólido blancuzco (0 021 g, 2 4 %) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 3 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 6 1 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 45 (d, 2H), 7 55 (m, 2H), 7 7 (d, 2H), 7 8 (d, 4H), 10 3 (s, 1H), 11 3 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z*

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑ

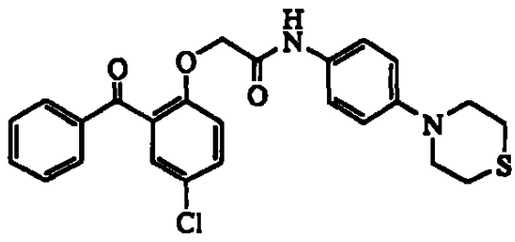

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 48 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1300 1297

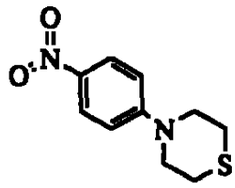
524 $(M-H)^-$

Ejemplo 138



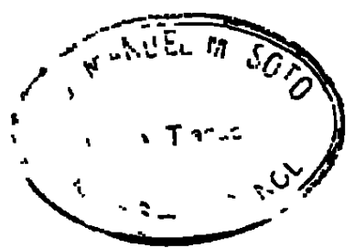
332

Etapa A



333

4-nitro-bromobenceno (Aldrich, 10 31 g, 51 mmol) en piridina (85 mL), bicarbonato de sodio (7 5 g, 89 mmol), y agua (3 mL), se usaron como en el procedimiento general XI para proporcionar **333** como un sólido cristalino amarillo (6 5 g, 57%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 6 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 7 (d, 2H), 8 (d, 2H), MS (ES^+) *m/z* 225 $(M+H)^+$

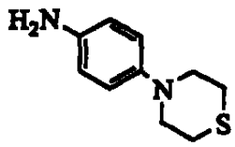



CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



4304 1298

Etapa B



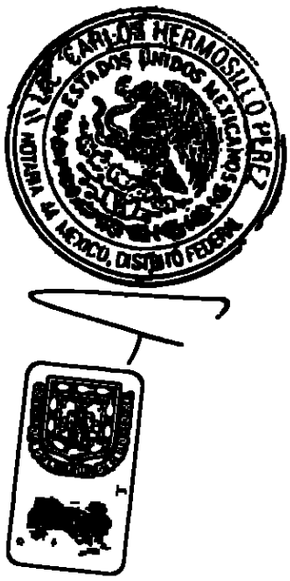
334

El compuesto **333** (1 04 g, 4 63 mmol), paladio sobre carbón (0 2 g, 10% p/p), etanol (20 mL) y THF (20 mL) se usaron como en el procedimiento general XII, para proporcionar **334** como un sólido marrón (0 95 g, material crudo)

Etapa C

El compuesto **334** (0 95 g, 4 9 mmol), NEt_3 (1 mL, 7 2 mmol), acetonitrilo, y cloruro del ácido **320** (1 51 g, 4 9 mmol) en acetonitrilo (20 mL del volumen de reacción total), se usaron como en el procedimiento general X sin calor La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido por éter dietílico para proporcionar **332** como un sólido blancuzco (1 154 g, 51%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 6 (m, 4H), 3 4 (m, 4H), 4 6 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (d, 2H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 55-65 (m, 2H), 7 8 (d,

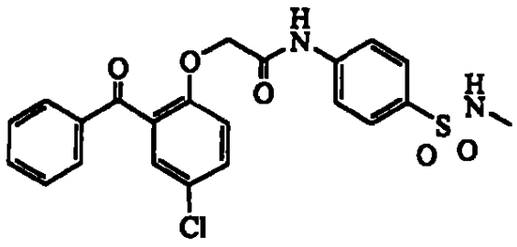
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1302/1299

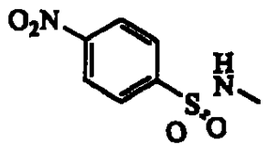
2H), 9 45 (s, 1H), MS (ES⁻) *m/z* 465 (M-H)

Ejemplo 139



335

Etapa A



336

Cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (Aldrich, 44 3 g, 200 mmol), se agregaron en forma de porciones a una solución de metilamina en etanol (250 mL, 208 mmol), el cual se agitó a 0°C bajo nitrógeno Despues de remover el baño de hielo, la reacción se agitó por 45 minutos Se agregó agua (250 mL) y el producto resultante se filtró para proporcionar **336** como un sólido cristalino (37 6 g, 87%) El material crudo se uso sin purificación

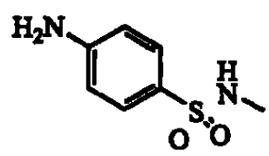
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1303/1300

Etapa B



337

Se agregó paladio sobre carbón (2 g, 10% p/p), a una solución del compuesto **336** (17 3 g, 80 mmol), metanol (80 mL), THF (80 mL), y ácido clorhídrico (concentrado, 7 mL, 84 mmol) y se usó como en el procedimiento general XII para proporcionar **337** como un sólido blanco (14 3 g, 80%) El material crudo se usó sin purificación

Etapa C

El compuesto **337** (0 32 g, 1 44 mmol), NEt_3 (0 5 mL, 3 6 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro ácido **320** (0 444 g, 1 44 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se usaron como en el procedimiento general X Después de 6 días, se agregó otro equivalente de cloruro acido **320** (0 444 g, 1 44 mmol), y la solución se agitó La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo y

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

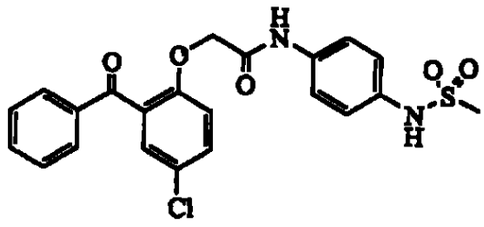

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 24 DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1301
1304

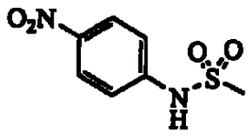
agua, y se suspendió en acetato de etilo. La suspensión se filtró y lo filtrado se concentró in vacuo para proporcionar **335** como un sólido blancuzco (0 152 g, 23%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 3 (d, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (m, 1H), 7 45 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 54-7 62 (m, 2H), 7 7 (s, 4H), 7 8 (d, 2H), 10 2 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 457 $(M-H)^-$

Ejemplo 140



338

Etapa A



339

Cloruro de metanosulfonilo (5 g, 43 9 mmol) se agregó en forma de gotas a una solución de 4-nitroanilina (Aldrich, 5 95 g, 43 1 mmol) en piridina seca (100 mL), la cual se agitó a 15°C

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

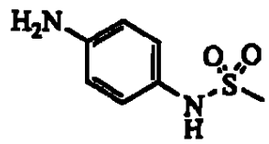

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1302

bajo nitrógeno Después de almacenar la solución resultante a 0°C por 2 dias, el solvente se removió in vacuo El producto se trituró con água helada, se filtró, y se lavó con agua helada para proporcionar **339** como un sólido naranja/amarillo (8 87 g, 95%) El producto crudo se uso sin purificacion

Etapa B



340

Se agrego paladio sobre carbon (0 14 g, 10% p/p) a una solución del compuesto **339** (1 0 g, 4 63 mmol), etanol (15 mL), y THF (20 mL) y la suspensión resultante se usó como en el procedimiento general XII con 50 psi de hidrógeno para proporcionar **340** como un aceite naranja (0 85 g) El material crudo se usó sin purificacion

Etapa C

El compuesto **340** (0 85 g, 4 6 mmol), NEt_3

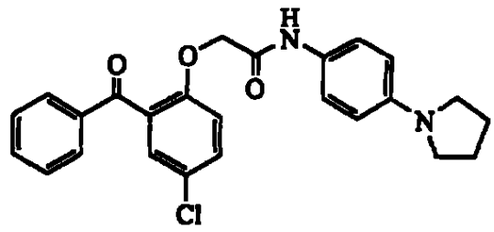

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1303
1306

(0 87 mL, 6 2 mmol), acetonitrilo (8 mL) y cloruro del acido **320** (1 29 g, 4 2 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se usaron como en el procedimiento general X Después de 2 dias, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando acetato de etilo al 35% en hexanos para proporcionar **338** como un sólido blancuzco/amarillo pálido (0 480 g, 23%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 95 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 45 (d, 3H), 7 7 (m, 7H), 7 85 (d, 2H), 9 6 (s, 1H), 9 8 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 457 $(M-H)^-$

Ejemplo 141



341

4-(N-pirrolidina)anilina (Aldrich, 0 262

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

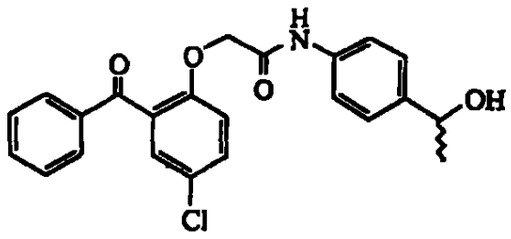

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1304

g, 1 61 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del acido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **341** como un sólido blancuzco (0 112 g, 16%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 (t, 4H), 3 2 (t, 4H), 4 66 (s, 2H), 6 5 (d, 2H), 7 2 (s, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 45 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 3 (s, 1H), MS (ES^-) m/z 433 $(M-H)^-$

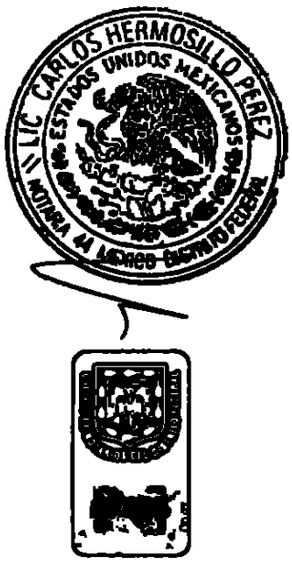
Ejemplo 142



342

1-(4-aminofenil)etanol (Apin, 0 25 g, 1 82 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del acido **320** (0 51 g, 1 65 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se usaron como en el

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

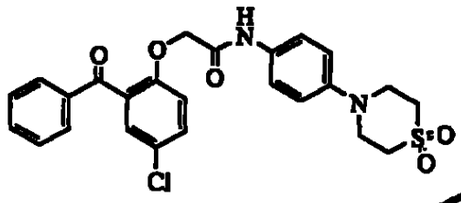

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 DEL DISTRITO FEDERAL

1305
7308

procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 45% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar **342** como un sólido incoloro (0 428 g, 63%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 25 (d, 3H), 4 6 (m, 1H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (s, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 25 (d, 2H), 7 4 (d, 3H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 408 (M-H)$^-$

La mezcla racémica se separó para dar 2 enantiómeros usando las siguientes condiciones una columna quiral OJ, IPA al 22%, 2 mL/min , 26°C, 3000 psi en SFC El enantiómero 1 eluido a 9 214 minutos, para dar un sólido blancuzco **342-A** (0 092 g, 14%) El enantiómero 2 eluido a 11 118 minutos, para dar otro sólido blancuzco **342-B** (0 059 g, 9%) La pureza enantiomerica se encontró por ser >99% y no se determinó estereoquimica exacta

Ejemplo 143



343

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

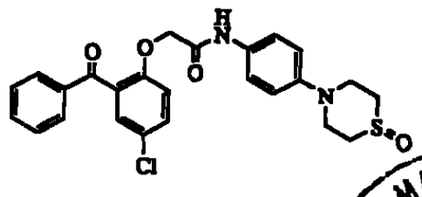

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1306
1309

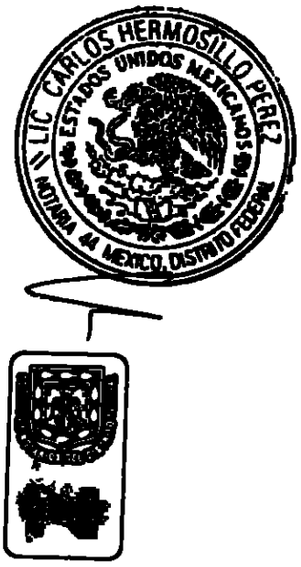
Acido 3-cloroperoxibenzoico (~60%, 0 541 g, 1 9 mmol), se agregó en forma de porciones a una solución del compuesto **332** (0 4 g, 0 86 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) y se agito a temperatura ambiente Después de 4 días, se filtro la suspensión y se lavaron los sólidos con cloruro de metileno Lo filtrado se lavó con meta bisulfito de sodio saturado, NaOH al 10%, y agua Los organicos se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 99 1 cloruro de metileno metanol y además se purifico por la placa de TLC preparativo eluido con 99 1 cloruro de metileno metanol para proporcionar **343** como una espuma blancuzco (0 062 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3 1 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 5H), 7 65 (t, 1H), 7 9 (d, 2H), 9 05 (s, 1H), MS (AP$^-$) *m/z* 497 $(M-H)^-$

Ejemplo 144



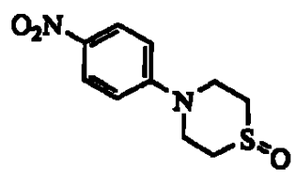
344

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

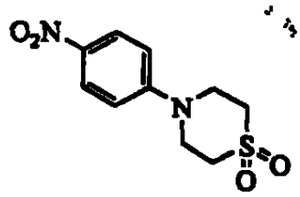

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1307
1340

Etapa A



345



346

Acido 3-cloroperoxibenzoico (~60%, 20 3 g, 70 6 mmol) en cloruro de metileno, se agregó en forma de gotas a una solución enfriada del compuesto **333** (11 5 g, 51 1 mmol) en cloruro de metileno (250 mL del volumen de reacción total) y se agitó a -78°C Después de 2 horas, la reaccion se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche La mezcla de reacción se lavó con meta bisulfito de sodio saturado, NaOH 2N, y agua Los orgánicos se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo para dar una mezcla de **345** y **346** como un sólido amarillo (8 47 g, material crudo) El material crudo se usó sin purificación

Etapa B

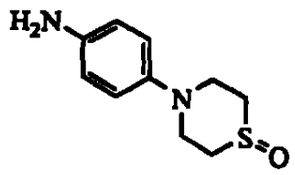
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

451


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1308



347

La mezcla de **345** y **346** (8 47 g, 35 3 mmol), paladio sobre carbon (1 4 g, 10% p/p), etanol (100 mL), y THF (50 mL), se usó como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno El producto se purifico por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 4 1 y 9 2 hexanos acetato de etilo para proporcionar **347** como un sólido amarillo (3 94 g, 53 2%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 7 (dd, 2H), 2 9 (m, 2H), 3 16 (dd, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 6 (bs, 2H), 6 46 (dd, 2H), 6 71 (dd, 2H), MS (ES^+) *m/z* 211 $(M+H)^+$

Etapa C

Acido carboxilico **105** (4 15 g, 14 3 mmol), HCA (1 08 mL, 7 1 mmol), THF (60 mL), PPh_3 (1 82 g, 6 95 mmol) en THF (15 mL), sulfóxido **347** (3 g, 14 3 mmol) en THF (125 mL), y piridina (15 mL, 185 mmol), se usaron como en el procedimiento general

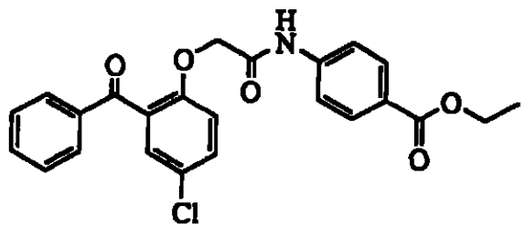
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES _ ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 7 MEXICO DISTRITO FEDERAL

A342/130

XIII El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 99:1 y 9:1 cloruro de metileno metanol y además se purificó por la trituración del sólido resultante con metanol y etanol, se filtraron y lavaron los sólidos con agua y metanol, para proporcionar **344** como un sólido color canela (2 7 g, 39%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 7 (d, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5 (d, (2H), 3 7 (t, 2H), 4 7 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (d, 2H), 7 47 (s, 1H), 7 55 (d, 2H), 7 65 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 6 (s, 1H), MS (AP$^-$) *m/z* 481 $(M-H)^-$

Ejemplo 145



348

Glicerol-p-aminobenzoato (ICN, 0 342 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del ácido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se usaron como en el

LIC MANUEL H SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

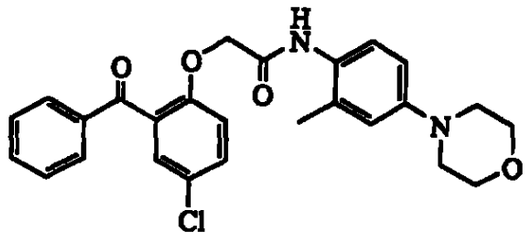

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1310

~~1313~~

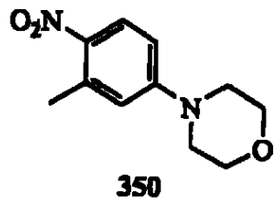
procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9 1 hexanos acetato de etilo, después se purifico por cromatografia instantanea usando 99 1 cloruro de metileno metanol, para proporcionar **348** como un sólido blancuzco (0 02 g, 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 3 (t, 3H), 4 3 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 5 (d, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 7 (d, 4H), 7 8 (d, 2H), 7 9 (d, 2H), 10 2 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 436 (M-H)$^-$

Ejemplo 146



349

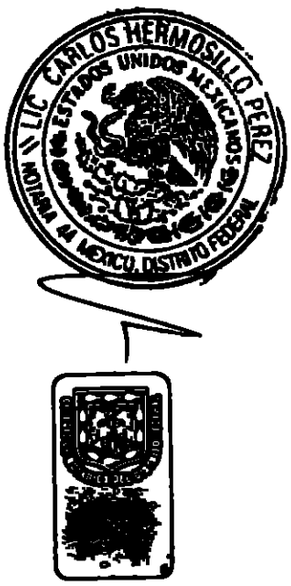
Etapa A



350

4-cloro-2-nitrotolueno (SALOR, 2 g, 11 7 mmol) en piridina (25 mL), bicarbonato de sodio (2

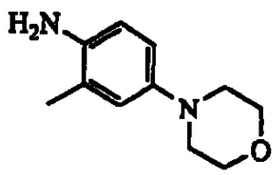
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 46 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1311

g, 23 8 mmol), agua (5 mL), y morfolina (Aldrich, 2 03 g, 23 3 mmol), se usaron como en el procedimiento general XI para proporcionar **350** como un sólido amarillo (0 804 g, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 3 4 (t, 4H), 3 7 (t, 4H), 6 9 (d, 2H), 8 (d, 1H) El material crudo se usó sin purificación

Etapa B



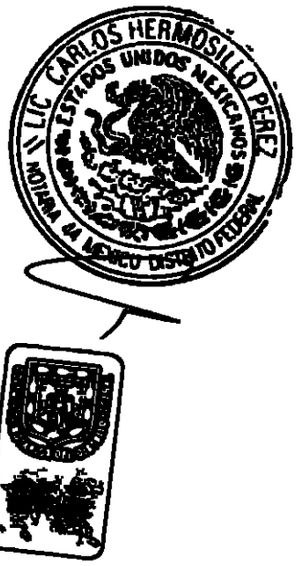
351

El compuesto **350** (0 72 g, 4 63 mmol), paladio sobre carbón (0 1 g, p/p al 10%), etanol (20 mL), y THF (20 mL) se usaron como en el procedimiento general XII usando 50 psi de hidrógeno para proporcionar **351** como un sólido café (0 623 g, material crudo)

Etapa C

El compuesto **351** (0 623 g, 3 2 mmol), NEt_3

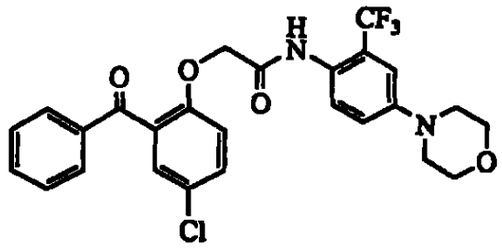
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO DISTRITO FEDERAL

1345
1312

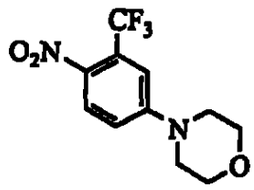
(1 3 mL, 9 3 mmol) en acetonitrilo (8 mL), y cloruro del ácido **320** (1 02 g, 3 3 mmol) en acetonitirlo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X EL producto se purificó por cromatografía instantánea usando 99 5 0 5 cloruro de metileno metanol para proporcionar **349** como una espuma naranja (0 072 g, 5%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 9 (s, 3H), 3 (t, 4H), 3 7 (t, 4H), 4 65 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 73 (s, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 463 (M-H)$^-$

Ejemplo 147



352

Etapa A



353

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

456

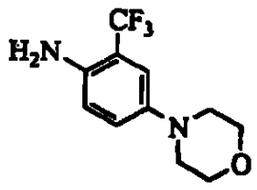

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1313
1946

5-bromo-2-nitrobenzotrifluoruro, (Lancaster, 2 g, 7 4 mmol) en piridina, (20 mL), bicarbonato de sodio (1 25 g, 14 8 mmol), agua (5 gotas), y morfolina (Aldrich, 1 29 g, 14 8 mmol), se usaron como en el procedimiento general XI para proporcionar **353** como un solido amarillo (1 62 g, 79%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3 3 (t, 4H), 7 25 (d, 1H), 7 3 (s, 1H), 8 1 (d, 1H) El producto se usó sin purificación

Etapa B



354

El compuesto **353** (1 62 g, 5 9 mmol), paladio sobre carbón (0 2 g, 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), se usaron como en el procedimiento general XII usando 75 psi de hidrógeno para proporcionar **354** como un sólido café (1 41 g, material crudo)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

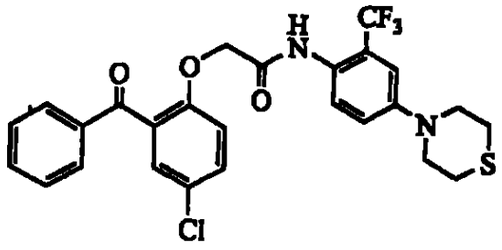


1314

Etapa C

El compuesto **354** (1 41 g, 5 73 mmol), NEt$_3$ (0 8 mL, 5 74 mmol), acetonitrilo (15 mL), y cloruro del ácido **320** (1 8 g, 5 82 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo en hexanos al 35% y además se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1 acetato de etilo hexanos para proporcionar **352** como un sólido blancuzco (0 426 g, 14%) ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ 3 2 (t, 4H), 3 75 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 2 (m, 3H), 7 45-7 55 (m, 3H), 7 6 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 517 (M-H)$^-$

Ejemplo 148



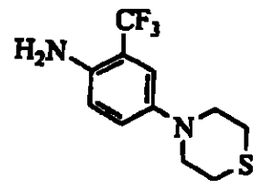
355

Etapa A

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

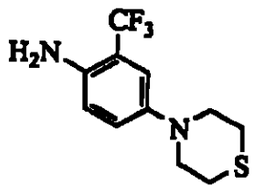




356

5-bromo-2-nitrobenzotrifluoruro (Lancaster, 2 g, 7 4 mmol) en piridina (20 mL), bicarbonato de sodio (1 25 g, 14 9 mmol), agua (5 gotas), y tiomorfolina (Aldrich, 1 52 g, 14 7 mmol) se usaron como en el procedimiento general XI para proporcionar **356** como un sólido amarillo (1 63 g, material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 65 (t, 4H), 3 88 (t, 4H), 7 2 (d, 1H), 7 22 (s, 1H), 8 (d, 1H)

Etapa B



357

El compuesto **356** (1 63 g, 5 6 mmol),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1316
1319

paladio sobre carbón (0 3 g, 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), se usaron como se describe en el procedimiento general XII usando 75 psi de hidrógeno para proporcionar **357** como un aceite cafe (1 29 g, 88%) El material crudo se usó sin purificacion

Etapa C

El compuesto **357** (1 29 g, 4 92 mmol), NEt_3 (0 7 mL, 5 02 mmol), acetonitrilo (15 mL), y cloruro del ácido **320** (1 52 g, 4 92 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantáneamente usando acetato de etilo en hexanos al 35%, para proporcionar **355** como un aceite naranja (0 264 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 62 (m, 4H), 3 57 (m, 4H), 4 68 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 16 (q, 3H), 7 41 (d, 1H), 7 45 (m, 3H), 7 58 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 9 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 533 $(M-H)^-$

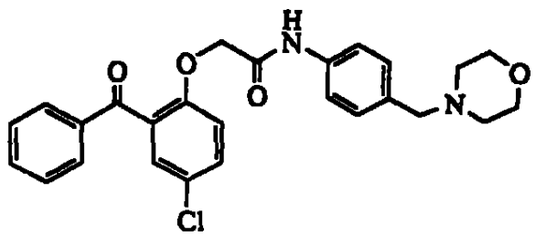
Ejemplo 149

LIC MANUEL M SOLIS
TRADUCTORES — INTERPRETES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

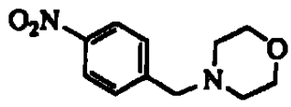


1320/1317



358

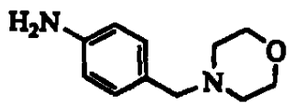
Etapa A



359

Se agrego morfolina en forma de gotas (Aldrich, 0 74 mL, 8 5 mmol), a una solución de bromuro de 4-nitrobencilo (Aldrich, 2 g, 9 26 mmol), en acetona (20 mL), y carbonato de potasio (2 4 g, 17 4 mmol) La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 días bajo nitrógeno La mezcla se filtro y lo filtrado se concentró in vacuo para proporcionar **359** como un sólido amarillo pálido (1 89 g, material crudo)

Etapa B



360

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

461


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



PCT 1318

El compuesto **359** (1 89 g, 4 63 mmol), paladio sobre carbón (0 325 g, 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (25 mL), se usaron como se describe en el procedimiento general XII usando 50 psi de hidrogeno para proporcionar **360** como un sólido café (1 6 g, material crudo)

Etapa C

El compuesto **360** (1 6 g, 8 3 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 8 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del ácido **320** (1 53 g, 4 95 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantáneamente usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 Hexanos acetato de etilo **358** como un sólido blancuzco (0 264 g, 12%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 35 (d, 4H), 3 41 (s, 3H), 3 57 (t, 4H), 4 73 (s, 2H), 7 23 (m, 3H), 7 47-7 67 (m, 7H), 7 83 (d, 2H), 9 78 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 463 $(M-H)^-$

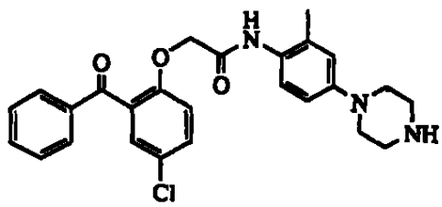
Ejemplo 150 y Ejemplo 151

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

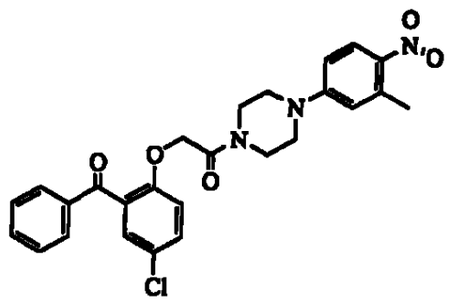
462


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



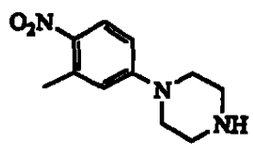


361



362

Etapa A



363

Se agregó en forma de gota 4-cloro-2-nitrolueno (SALOR, 14 6 g, 8 5 mmol) en piridina (5 ml) a una solucion de piridina (22 ml), bicarbonato de sodio (0 73 g, 8 7 mmol), piperazina (Aldrich, 1 5 g, 17 4 mol) y agua (3 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 2 horas bajo nitrógeno Se a[illegible] piperazina

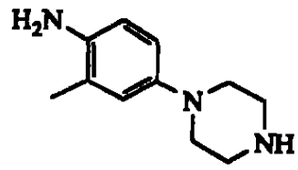
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 45 MEXICO DISTRITO FEDERAL

P363/1320

adicional (1 5 g, 17 4 mmol) y bicarbonato de sodio (0 73 g, 8 7 mmol) y la mezcla se sometio a reflujo durante la noche Se agregó acetona (200 mL) a la mezcla y se filtró en caliente Se agregó agua a lo filtrado y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente La suspension resultante se filtró y el filtrado se concentró in vacuo Lo concentrado se disolvió en metanol caliente y éter y se enfrió a temperatura ambiente La mezcla resultante se filtró y lo filtrado se concentro in vacuo para proporcionar **363** como un sólido amarillo (4 22 g) MS(ES$^+$) *m/z* 222 (M+H)$^+$ El producto crudo se usó sin purificación

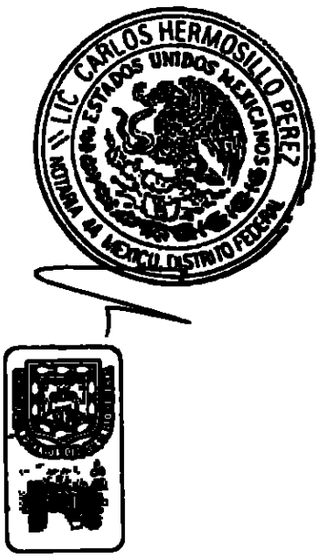
Etapa B



364

Se usó el compuesto **363** (1 88 g, 8 5 mmol), paladio sobre carbón (0 563 g, al 10% p/p), etanol (35 mL), y THF (35 mL) en el

LIC. MANUEL SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1321

procedimiento general XII para proporcionar **364** como un aceite amarillo (1 7 g) El producto crudo se usó sin purificación

Etapa C

Se usó el compuesto **364** (1 7 g, 8 9 mmol), NEt_3 (1 4 mL, 10 mmol), acetonitrilo (12 mL) y cloruro del ácido **320** (2 36 g, 7 6 mmol) en acetonitrilo (12 mL), como en el procedimiento general X Se agregó agua a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró Lo filtrado se dividió entre NaOH 2N y acetato de etilo La capa acuosa se acidificó con sulfato hidrogenado de sodio 1N a pH 1 y se extrajo con acetato de etilo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 3 2 hexanos acetato de etilo, acetato de etilo y metanol para proporcionar **362** como un solido amarillo (0 250 g) MS $(ES)^+$ *m/z* 494 $(M+H)^+$ y **361** como un sólido naranja (0 005 g, 0 1%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 96 (s, 3H), 2 79 (m, 4H), 2 97 (m, 4H), 4 66 (s, 2H), 6 66 (m, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 46 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 79 (s, 1H), MS $(ES)^+$ *m/z*

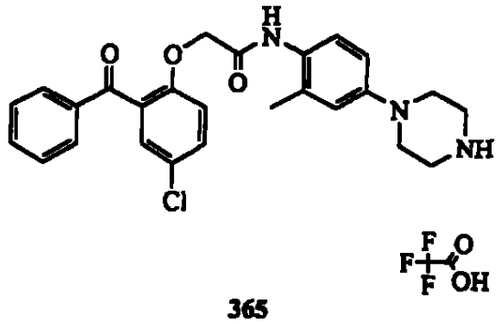

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 39 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1335/1322

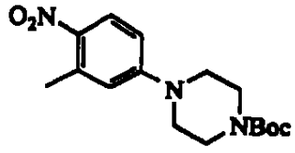
464 $(M+H)^+$

Ejemplo 152



365

Etapa A



366

Se agregó en forma de gota 5-fluoro-2-nitrolueno (Aldrich, 2 g, 12 9 mmol) en piridina (5 mL), a una solución de piridina (15 mL), bicarbonato de sodio (1 62 g, 1 93 mmol), piperazina de 1-t-butoxicarbonilo (Aldrich, 3 6 g, 19 3 mmol) y agua (1 2 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche Se agregó acetona a la reacción y la mezcla resultante se

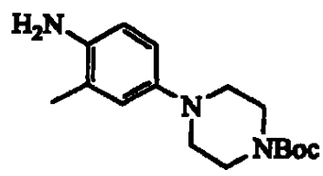

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47, MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1366/1323

filtró en caliente Se agregó agua y la mezcla se enfrio a temperatura ambiente El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y eter para proporcionar **366** como un sólido naranja (4 02 g) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 39 (s, 9H), 2 47 (s, 3H), 3 41 (s, 8H), 6 84 (m, 2H), 7 97 (d, 1H) El material crudo se usó sin purificacion

Etapa B



367

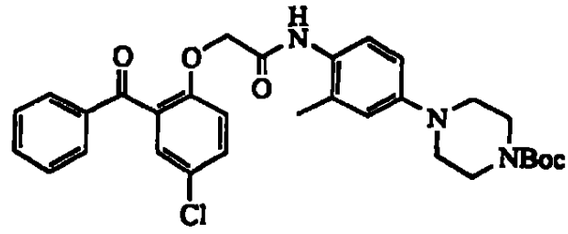
Se usaron el compuesto **366** (4 02 g, 12 5 mmol), paladio sobre carbón (1 2 g, al 10% p/p), etanol (90 mL) y THF (10 mL), como en el procedimiento general XII usando 80 psi de hidrógeno El producto se filtró a través de una almohadilla de celita eluida con 9 1 de cloruro de metileno metanol y se concentró in vacuo para proporcionar **367** como un sólido rosa (2 926 g, de material crudo)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



Etapa C

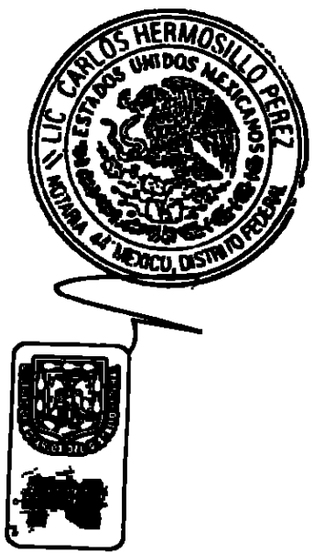


368

Se agregó en forma de gota cloruro del ácido **320** en cloruro de metileno, a una solución del compuesto **367** (0 362 g, 1 24 mmol) en piridina (20 mL) y se agitó por 2 días La reacción se concentro in vacuo, se agregó etanol y hielo, y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter para proporcionar **368** como un sólido amarillo (0 118 g, al 20 2%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 38 (d, 9H), 1 95 (s, 3H), 3 (d, 4H), 3 4 (s, 4H)), 4 67 (s, 2H), 6 7 (m, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

Etapa D

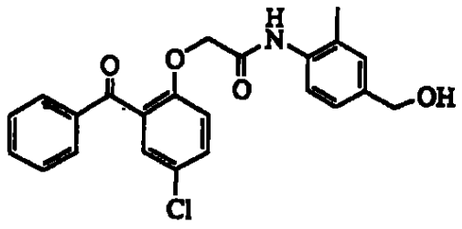
Se agregó TFA (15 mL, 195 mmol) a una solucion del compuesto **368** (0 118 g, 0 2d mmol) en


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1325

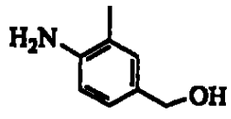
acetonitrilo y se agitó durante la noche La mezcla de reacción se concentró in vacuo, después se agregó tetracloruro de carbono para someterlo a azetropiación de TFA Este procedimiento se repitió multiples veces La mezcla se concentró in vacuo para proporcionar **365** como un sólido amarillo (0 085 g, al 88%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 96 (s, 3H), 3 08 (d, 4H), 3 17 (d, 4H), 4 67 (s, 2H), 6 72 (m, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 46 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 (bs, 1H), 8 86 (s, 1H), MS (ES)$^+$ *m/z* 464 $(M+H)^+$

Ejemplo 153



369

Etapa A



370

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AVENIDA 4A MEXICO DISTRITO FEDERAL



1329/1326

Se usó alcohol 3-metil-4-nitrobencílico (Aldrich 1 g, 5 98 mmol), paladio sobre carbón (0 265 g, al 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), como en el procedimiento general XII usando 58 psi de hidrógeno para proporcionar **370** como un sólido amarillo (0 65 g, al 79%) El material crudo se usó sin purificacion

Etapa B

Se usó el compuesto **370** (0 65 g, 4 74 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 82 mmol), acetonitrilo (10 mL), y cloruro del acido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (10 mL) como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **369** como un sólido amarillo (0 041 g, al 2 1 %) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 (s, 3H), 4 4 (s, 2H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (bs, 1H), 7 1 (m, 2H), 7 25 (m, 2H), 7 45 (m, 3H), 7 6 (m, 2H), 7 76 (d, 2H), 8 9 (s, 1H), MS $(ES)^-$ *m/z* 408 $(M+H)^-$

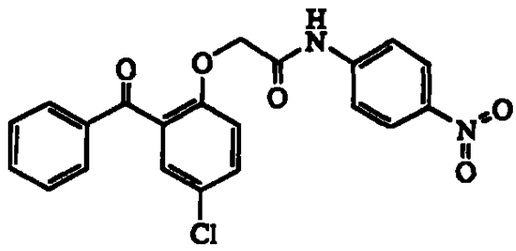
Ejemplo 154

Lic. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1330
1327



371

Se usó 4-nitroanilina (Sigma, 0 244 g, 1 77 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **320** (0 54 g, 1 75 mmol) en acetonitrilo (5 mL), como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **371** como un solido blancuzco (0 012 g, al 2%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 4 (d, 1H), 7 5 (m, 3H), 7 65 (t, 1H), 7 9 (d, 2H), 8 (d, 2H), 8 25 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS $(ES)^-$ *m/z* 409 $(M+H)^-$

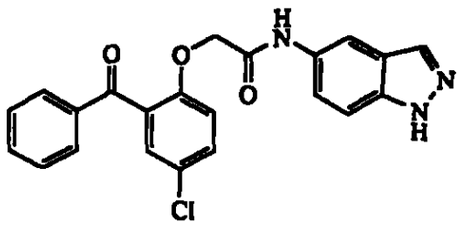
Ejemplo 155

DANIEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

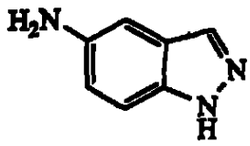


BBA 1328



372

Etapa A



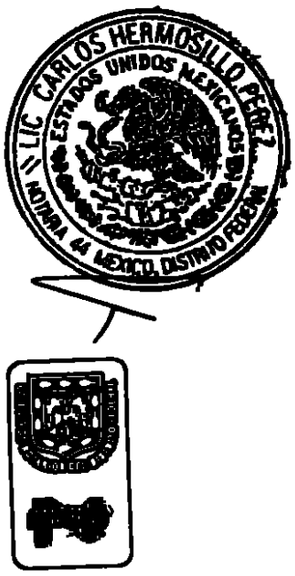
373

Se usó 5-nitroindazol (Aldrich, 1 2 g, 7 36 mmol), paladio sobre carbon (0 23 g, al 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (5 mL) como en el procedimiento general XII usando 78 psi de hidrógeno para proporcionar **373** como un sólido rosado (0 98 g, de material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 7 (dd, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 7 (s, 1H), 12 5 (s, 1H)

Etapa B

Se usó el compuesto **373** (1 g, 7 mmol), NEt_3 (1 2 mL, 8 6 mmol), acetonitrilo (20 mL), y cloruro del ácido **320** (1 9 g, 6 2 [illegible] en

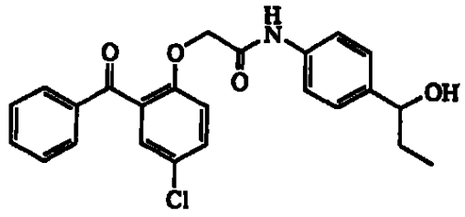
LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1329
1332

acetonitrilo (10 mL) como en el procedimiento general X Se agregó agua helada y la suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y el sólido se recristalizó a partir de etanol y agua Lo precipitado resultante se filtró y se lavó con éter para proporcionar **372** como un sólido rosado (0 679 g, al 17 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4-7 5 (m, 4H), 7 55-7 6 (m, 2H), 7 6 (dd, 2H), 8 (s, 2H), 9 7 (s, 1H), 13 (s, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 406 $(M+H)^-$

Ejemplo 156



374

Se usó 4-aminofenil etil carbinol (Apin, 0 254 g, 1 7 mmol), NEt_3 (0 28 mL, 2 mmol), acetonitrilo (6 mL) y cloruro del ácido **320** (0 53 g, 1 7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) como en el procedimiento general X La mezcla se filtró, se

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

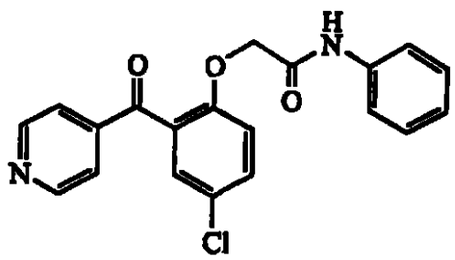

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 38 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1330

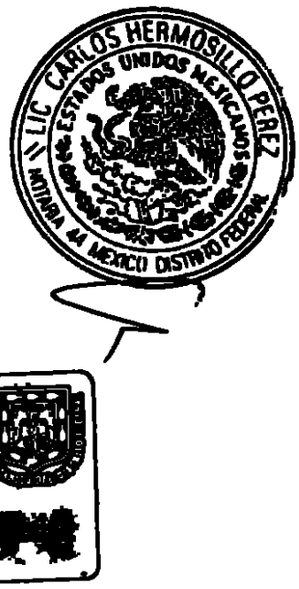
lavó con sulfato hidrogenado de sodio 1M, se secó, se filtrado se extrajo con acetato de etilo Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO4, y se concentraron in vacuo El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 93 7 cloruro de metileno metanol, cromatografia instantánea usando 95 5 cloruro de metileno metanol, una placa preparativa de TLC usando 92 8 cloruro de metileno metanol y una placa preparativa de TLC usando 9 1 cloruro de metileno metanol para proporcionar **374** como un sólido blancuzco (0 029 g, 4%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0 8 (t, 3H), 1 6 (m, 2H), 4 4 (m, 1H), 4 7 (s, 2H), 5 08 (d, 1H), 7 2 (t, 3H), 7 47 (d, 3H), 7 55 (m, 2H), 7 65 (m, 2H), 7 85 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES)$^-$ m/z 422 (M+H)$^-$

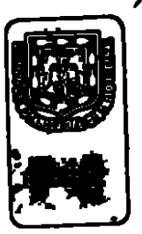
Ejemplo 157



375

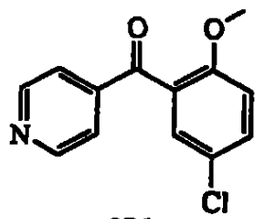
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL

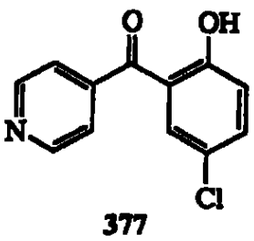


4334
1331

Se agregaron, el compuesto **378** (0 [illegible] g, 0 64 mmol) a una solución del compuesto **377** (0 15 g, 0 64 mmol), carbonato de potasio (0 09 g, 0 65 mmol) y DMF (5 mL) y se agitaron durante la noche La mezcla se vertió en agua helada, se filtró y el sólido resultante se lavó con éter El producto se purificó por una placa preparativa de TLC usando 23 1 cloruro de metileno metanol para proporcionar **375** como un sólido naranja (0 021 g, al 9%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 06 (t, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 55 (d, 2H), 7 58 (s, 1H), 7 67 (m, 3H), 8 77 (d, 2H), 9 86 (s, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 366 (M+H)$^-$



376



377

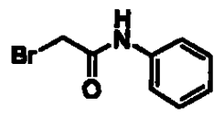
LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



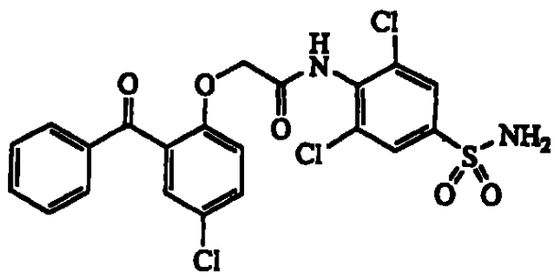
1332
4335

Se usaron, el compuesto **376** (4 2 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (100 mL), THF (100 mL), y BBr_3 (17 g, 68 mmol) en cloruro de metileno (68 mL) como en el procedimiento general IX para proporcionar, después de la recristalización del metanol, **377** como un solido amarillo (1 1 g, 28%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7 6 (d, 2H), 8 2 (d, 2H), 9 7 (bs, 2H), 10 95 (s, 1H), MS $(ES)^-$ *m/z* 232 $(M-H)^-$



378

Ejemplo 158

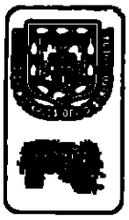


379

Se usó sulfanilamida de 3,5-dicloro (Lacaster, 0 5 g, 2 1 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 8 mmol), acetonitrilo (10 mL) y cloruro del acido

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 84 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



7336
1333

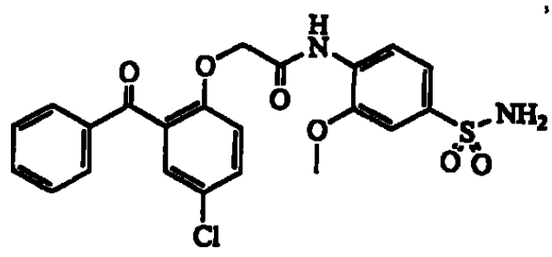
320 (0 52 g, 1 7 mmol) en acetonitrilo (6 mL), como en el procedimiento general X La reacción se calento a 40°C y se agitó por 3 días Se agrego cloruro del ácido adicional **320** (0 52 g, 1 7 mmol) y la reacción se agito por 7 dias La mezcla se concentró in vacuo, se suspendió en cloruro de metileno, se filtró y lo filtrado se concentró in vacuo El producto se purifico por cromatografia instantánea usando 99 1 cloruro de metileno metanol, por cromatografia instantánea en un gradiente entre 1 1 y 9 1 acetato de etilo hexanos, y por una placa de TLC preparativa usando 23 1 cloruro de metileno metanol, 7 3 acetato de etilo hexanos, y 98 2 cloruro de metileno metanol como eluyente para proporcionar **379** como un aceite naranja (0 038 g, 4 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 56 (s, 2H), 6 57 (bs, 2H), 6 94 (d, 1H), 7 36 (s, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 55 (m, 3H), 7 7 (d, 2H), 12 15 (bs, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 512 $(M+H)^-$

Ejemplo 159

LIC MANUEL M COTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

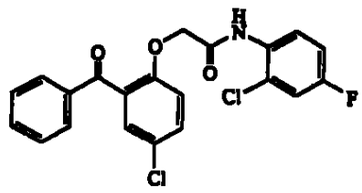
1355/1334



380

Se usó 3-metoxi-4-amino sulfanilamida (Pfaltz Bauer, 0 5 g, 2 5 mmol), acetonitrilo (16 mL), Et_3N (0 41 mL, 2 9 mmol) y cloruro del ácido **320** (0 76 g, 2 5 mmol) en acetonitrilo como en el procedimiento general X La mezcla de reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con acetonitrilo y éter para proporcionar **380** como un sólido blancuzco (0 169 g, 14 4%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3 8 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 22 (d, 3H), 7 48 (m, 4H), 7 58 (d, 2h), 7 78 (d, 2H), 8 5 (s, 1H), 8 9 (s, 1H), MS $(ES)^+$ *m/z* 575 $(M+H)^+$

Ejemplo 160



381

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

478

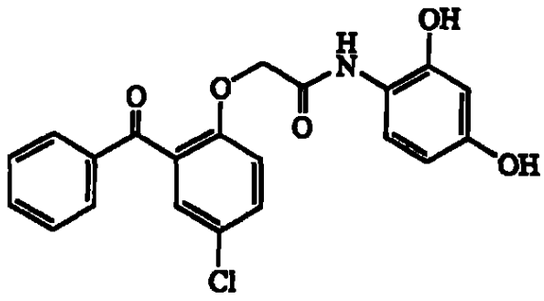

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1338
1335

Se añadió cloruro del ácido **320** (0 68 g, 2 2 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (Aldrich, 0.5 g, 3 4 mmol), piridina (12 mL) y la mezcla se agitó durante la noche La mezcla de reaccion se vertió en hielo, se agregó etanol (30 mL) y lo precipitado se filtró y se lavo con 1 1 de etanol agua y éter dietílico para proporcionar **381** como un solido blanco (0 367 g, al 40%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 25 (m, 2H), 7 5 (m, 9H), 7 65 (t, 2H), 7 75 (m, 1H), 7 8 (d, 2H), 9 2 (s, 1H), MS (ES)$^+$ *m/z* 419 (M+H)$^+$

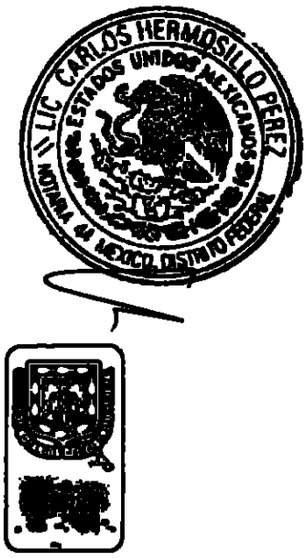
Ejemplo 161



382

Se usó clorhidrato de resorcinol (Aldrich, 0 5 g, 3 4 mmol), acetonitrilo (20 mL volumen total de la reacción), Et_3N (0 75 mL, 5.4 mmol) y

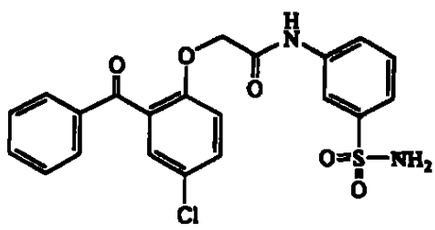
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES _ ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1339 1336

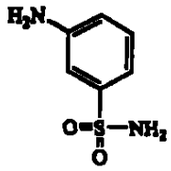
cloruro del ácido **320** (0 8 g, 2 6 mmol) en acetonitrilo, como en el procedimiento general x La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se agregó etanol a la solución La mezcla se recristalizó a partir de etanol y agua y los sólidos resultante se filtraron y se lavaron con eter para proporcionar **382** como un sólido rosado (0 207 g, al 20%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 6 1 (d, 1H), 6 28 (s, 1H), 7 19 (d, 1H), 7 4 (m, 4H), 7 56 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 5 (s, 1H), 9 1 (s, 1H), 9 6 (s, H), MS (ES)$^+$ *m/z* 398 $(M+H)^+$

Ejemplo 162



383

Etapa A



384

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

480


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1340/1337

Se usó 3-nitrobencen sulfonamida (5 g, 24 7 mmol), paladio sobre carbón (1 g, al 10% p/p), metanol (75 mL) y THF (25 mL) como en el procedimiento general XII usando 67 psi de hidrógeno para proporcionar **384** como un solido (4 2 g) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 48 (bs, 2H), 6 67 (dd, 1H), 6 88 (d, 1H), 6 97 (t, 1H), 7 12 (t, 3H), MS (AP$^+$) *m/z* 173 (M+H)$^+$

Etapa B

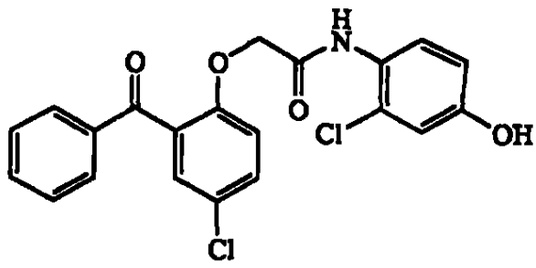
Se usó ácido carboxílico **105** (0 29 g, 1 mmol), HCA (0 132 mL, 0 5 mmol), THF, PPh_3 (0 26 g, 1 mmol) en THF, metanilamida **384** (0 17 g, 1 mmol) en THF (4 5 mL volumen total de la reacción), y piridina (0 5 mL, 6 2 mmol), como en el procedimiento general XIII La reacción se concentró in vacuo y el sólido resultante se recristalizó a partir de etanol y agua, se filtró y se lavó con éter para proporcionar **383** como un sólido blancuzco (0 207 g, al 47%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 36 (s, 2H), 7 4-7 5 (m, 5H), 7 58 (m, 3H), 7 77 (d, 2H), 8 1 (s, 1H), 10 1 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 445 (M+H)$^+$

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1344/1338

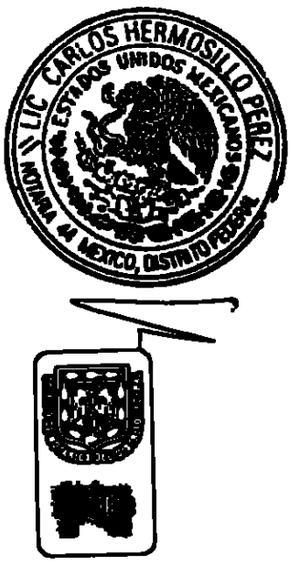
Ejemplo 163



385

Se combinó ácido carboxílico **105** (0 29 g, 1 mmol), HCA (0 08 mL, 0 53 mmol), cloruro de metileno (5 mL volumen de la reacción total) y PPh_3 (0 26 g, 1 mmol) en un matraz de bola bajo nitrógeno a -78°C Se dejó libre de bases el 4-amino-3-clorofenol (Aldrich, 0 145 g, 1 mmol) por su división entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar el sólido rosado que se disolvió en cloruro de metileno y Et_3N (0.26 mL, 1 9 mmol) y se agregó en forma de gotas a la mezcla de reacción a -78°C La reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 de hexanos acetato de etilo para proporcionar **385** como un sólido naranja (0 120 g, ~~a1 29~~) ^1H NMR

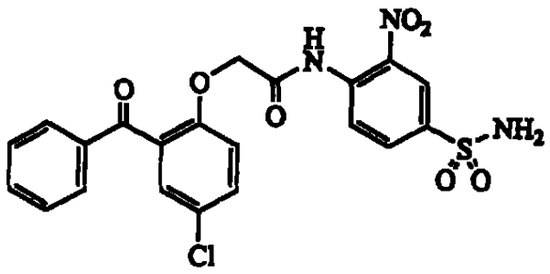
LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1342-1339

(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 67 (d, 1H), 6 79 (s, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 9 (s, 1H), 9 8 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 417 $(M+H)^+$

Ejemplo 164



386

Se usó ácido carboxílico **105** (0 67 g, 2 3 mmol), HCA (0 17 mL, 1 1 mmol), THF, PPh_3 (0 61 g, 2 3 mmol) en THF, 2-nitro-4-sulfanilamida (0 5 g, 2 3 mmol) en THF (20 mL volumen de la reacción total) y piridina (2 25 mL, 28 mmol) como en el procedimiento general XIII La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 9 1 de hexanos acetato de etilo y acetato de etilo para proporcionar **386** como un sólido blancuzco MS (ES^-) *m/z* 488 $(M-H)^-$

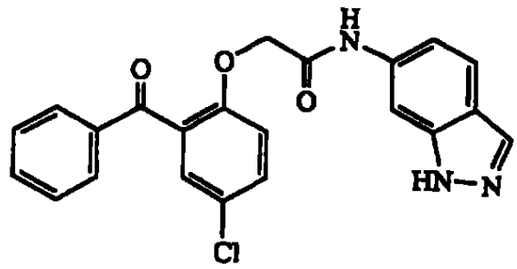
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1343/1340

Ejemplo 165



387

Se usó ácido carboxílico **105** (0 58 g, 2 mmol), HCA (0 152 mL, 1 mmol), THF, PPh_3 (0 52 g, 2 mmol) en THF, 6-aminoindazol (Aldrich, 0 26 g, 2 mmol) en THF (20 mL volumen de la reacción total) y piridina (1 94 mL) como en el procedimiento general XIII La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el sólido resultante se disolvió en etanol Se agregó agua a la mezcla y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter para proporcionar **387** como un sólido color rosa (0 309 g, al 38%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 95 (d, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 2H), 7 55-7 65 (m, 3H), 7 79 (d, 2H), 7 9 (s, 1H), 8 (s, 1H), 9 89 (s, 1H), 12 85 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 406 $(M+H)^+$

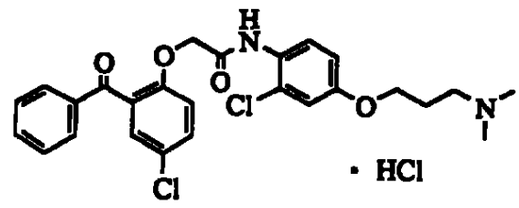
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1344
1341

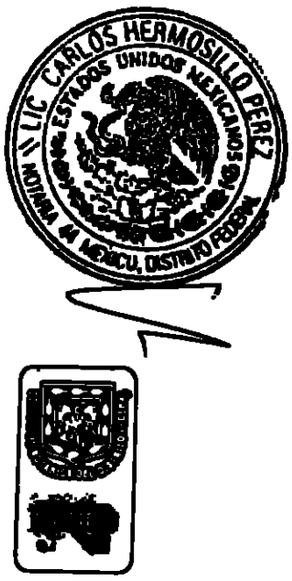
Ejemplo 166



388

Se agregó en forma de gotas N,N-dimetil-3-cloropropilamina en acetona (5 mL) y agua (4 gotas) a una suspensión del compuesto **385** (1 04 g, 2 5 mmol), acetona (10 mL) y carbonato de potasio (2 82 g, 20 4 mmol) y entonces se sometió a reflujo por 3 días bajo nitrógeno La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua y salmuera La mezcla se extrajo con cloruro de metileno Se agregó a la capa orgánica HCl 1N en Et_2O (3 mL) y la solución resultante se concentró in vacuo Lo concentrado se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 de cloruro de metileno metanol como eluyente para dar un aceite El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se agregó HCl 1N en Et_2O (3 mL) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente por 7 días Lo precipitado se

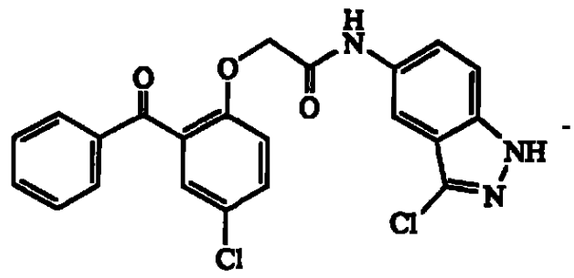
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 NAUCALPAN, DISTRITO FEDERAL

1342

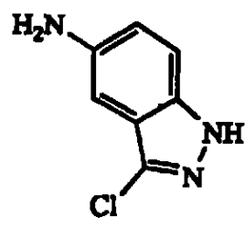
filtró y se lavó con éter para proporcionar **388** como un sólido naranja amarillento (0 125 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (m, 2H), 2 28 (s, 6H), 2 5 (m, 2), 4 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 6 9 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 45-7 58 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 05 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$

Ejemplo 167



389

Etapa A



390

Se combinaron 3-cloro-5-nitroindazol (Lancaster, 5 g, 25 mmol), ditionita de sodio

Perito Traductor INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1346 1343

(17 6 g, 101 mmol), etanol (150 mL), y agua (50 mL) en un matraz de bola equipado con una barra agitadora, un condensador a reflujo y nitrógeno en demanda y después se sometio a reflujo durante la noche La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el sólido resultante se disolvio en acetato de etilo, se lavo con salmuera y agua Los organicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar **390** como un sólido amarillo (1 3 g, al 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 (s, 2H), 6 55 (s, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 2 (s, 1H), 12 7 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 168 $(M+H)^+$ El producto crudo se usó sin purificación adicional

Etapa B

Se usó acido carboxilico **105** (2 25 g, 7 74 mmol), HCA (0 59 mL, 3 88 mmol), THF, PPh_3 (2 03 g, 7 74 mmol) en THF, el compuesto **390** (1 3 g, 7 7 mmol) en THF (45 mL volumen de la reacción total) y piridina (7 5 mL, 93 mmol) como en el procedimiento general XIII La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el sólido resultante se suspendió en etanol, metanol, acetona y agua El

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

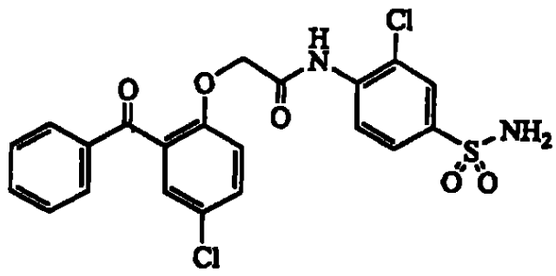

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1344

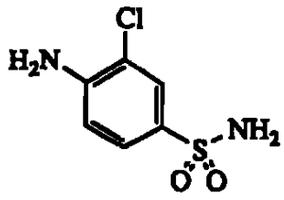
sólido resultante se filtró completamente y se recristalizó a partir de acetato de etilo hexanos Lo precipitado se filtró y se lavó con éter y 7 3 de acetato de etilo hexanos para proporcionar **389** como un sólido de color canela (0 87 g, 26%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 415 (s, 1H), 7 43-7 52 (m, 4H), 7 55-7 6 (m, 4H), 7 78 (m, 2H), 7 9 (s, 1H), 9 88 (s, 1H), 13 2 (s, 1H)

Ejemplo 168



391

Etapa A



392

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1348 1345

Se agregó hidroxido de amonio (40 mL) a fluoruro de 3-cloro-4-aminosulfonilo (Maybridge, 0 5 g, 2 4 mmol) y la mezcla se calentó a 62°C por 1 hora bajo nitrogeno La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo Los organicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar **392** como un sólido blanco (0 394 g, al 80%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6 07 (s, 2H), 6 8 (d, 1H), 7 (s, 2H), 7 39 (dd, 1H), 7 55 (d, 1H), MS (ES^-) *m/z* 205 $(M-H)^-$

Etapa B

Se usó ácido carboxílico **105** (0 54 g, 1 9 mmol), HCA (0 14 mL, 0 92 mmol), THF, PPh_3 (0 49 g, 1 9 mmol) en THF, el compuesto **392** (0 384 g, 1 9 mmol), en THF (40 mL volumen de la reacción total) y piridina (1 8 mL) como en el procedimiento general XIII La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se disolvió en etanol Se agregó agua y lo precipitado se filtró y se lavó con 1 1 etanol agua y éter para proporcionar **391** como un sólido blanco (0 206 g, 23 1%) ^1H NMR

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

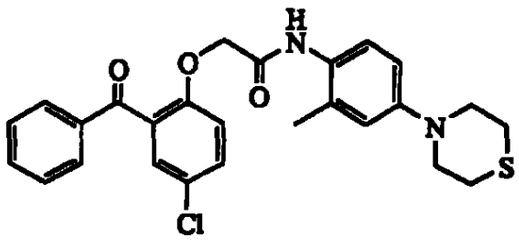

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1349
1346

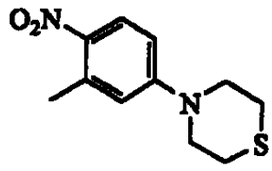
(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 43 (s, 2H), 7 47 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (dd, 3H), 7 8 (d, 1H), 8 05 (d, 1H), 9 3 (s, 1H)

Ejemplo 169



393

Etapa A



394

5-fluoro-2-nitrotolueno (Aldrich, 50 6 g, 364 mmol), DMSO (60 mL), y tiomorfolina (37 mL, 368 mmol) se combinaron y se calentaron a 75°C por 2 horas y 100°C por 4 horas bajo nitrógeno La reaccion se enfrió a temperatura ambiente. Se

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

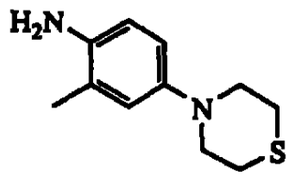

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1350/1347

agregó éter a la mezcla y la suspensión se agitó vigorosamente Se agregó agua a la suspensión y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua y éter, luego se disolvio en cloruro de metileno Los orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo para dar **394** como un sólido amarillo (70 g, 81%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 2 6 (t, 4H), 3 8 (d, 1H), 6 85 (s, 1H), 7 95 (d, 1H) El producto crudo se usó sin purificación adicional

Etapa B



395

El compuesto **394** (0 29 g, 1 22 mmol), paladio sobre carbón (0 1 g, 10% p/p), etanol (7 mL), y THF (7 mL), se usaron como en el procedimiento general XII, usando 68 psi de hidrógeno para proporcionar **395** como un sólido café (0 252 g, material crudo)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

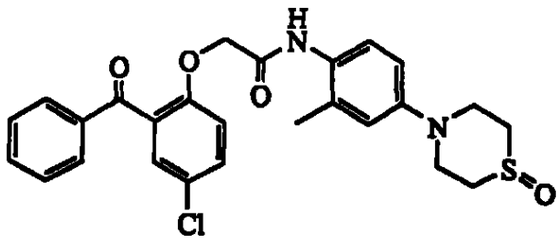

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



Etapa C

El compuesto **395** (0 252 g, 1 2 mmol), acetonitrilo (12 mL), Et_3N (0 3 mL, 2 1 mmol), y cloruro del ácido **320** (0 38 g, 1 2 mmol), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 7 3 hexanos acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **393** como un sólido naranja (0 084 g, 14%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (d, 3H), 2 6 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (t, 2H), 7 59 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

Ejemplo 170



396

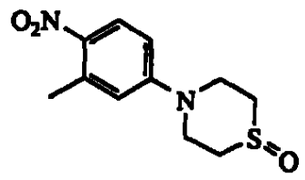
LIC. MANUEL A. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 48 MEXICALI, DISTRITO FEDERAL

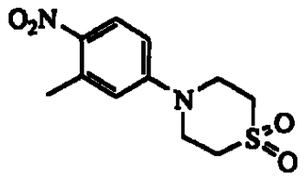


1352
1349

Etapa A



397



398

Se agrego en forma de gotas, ácido 3-cloroperbenzoico (Aldrich, 0 046 g, 2 7 mmol) en cloruro de metileno, a una solucion agitada del compuesto **394** (12 5 g, 52 4 mmol) en cloruro de metileno (300 mL del volumen total para la reacción) a -20°C, y la mezcla se agitó por 1 5 horas después de lo cual, se removió el baño enfriante, y la reaccion se agito a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno La mezcla se lavó con metabisulfito de sodio saturado, NaOH 2N, y agua Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO4, y se concentraron in vacuo para dar una mezcla de **397** y **398** como un sólido amarillo (12 2 g, mezcla cruda)

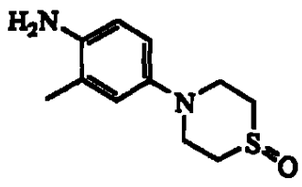
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

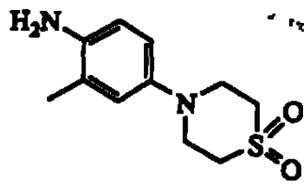


1350

Etapa B



399



400

La mezcla de **397** y **398** (12 3 g), paladıo sobre carbón (3 7 g, 10% p/p), etanol (100 mL), THF (30 mL), y metanol (75 mL) se usaron como en el procedımiento general XII usando 60 psı de hıdrógeno para proporcıonar un aceıte El producto se purıfıcó en gel de sılıce por cromatografıa ınstantánea, usando 7 3 hexanos acetato de etılo, acetato de etılo al 100%, y 4 1 acetato de etılo metanol como eluyentes para proporcıonar **399** como un sólido naranja (4 27 g, al 39%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 2 68 (d, 2H), 2 87 (t, 2H), 3 15 (dd, 2H), 3 44 (t, 2H), 4 38 (bs, 2H), 6 49 (d, 1H), 6 59 (d, 1H), 6 64 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 225 $(M+H)^+$ y **400** como un sólıdo color canela (3 57 g, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 MONACO, DISTRITO FEDERAL



1354
1351

(s, 3H), 3 08 (m, 4H), 3 42 (m, 4H), 4 42 (bs, 2H), 6 49 (d, 1H), 6 59 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), MS (ES^+) *m/z* 241 $(M+H)^+$

Etapa C

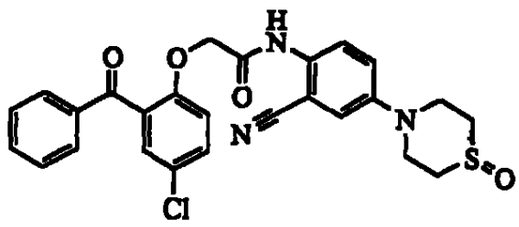
Se usó ácido carboxílico **105** (2 02 g, 6 95 mmol), HCA (0 528 mL, 3 48 mmol), THF (20 mL), PPh_3 (1 82 g, 6 95 mmol) en THF (15 mL), sulfóxido **399** (1 56 g, 6 95 mmol) en THF (125 mL volumen de la reacción total) y piridina (6 75 mL, 83 5 mmol) como en el procedimiento general XIII La mezcla de reacción se filtró y lo filtrado se concentro in vacuo Lo concentrado se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 99 1 y 4 1 de cloruro de metileno metanol como eluyente para proporcionar **396** como una espuma amarilla (1 62 g, al 47%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (d, 3H), 2 62 (dd, 2H), 2 86 (t, 2H), 3 5 (dd, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (t, 2H), 7 59 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

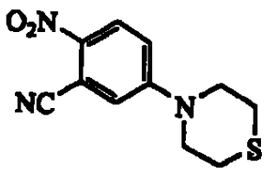
1355 1352

Ejemplo 171



401

Etapa A



402

Se usó 5-cloro-2-nitrobenzonitrilo (Aldrich, 5 g, 27 4 mmol), bicarbonato de sodio (4 62 g, 55 mmol), piridina (40 mL), agua (1 mL) y tiomorfolina (5 53 mL, 55 mmol) como en el procedimiento general XI para proporcionar **402** como un sólido naranja (5 19 g, al 76%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 62 (m, 4H), 3 9 (m, 4H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 8 1 (d, 1H) El producto crudo se usó sin purificación

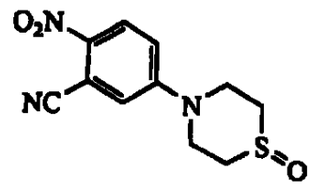
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1356/1353

Etapa B



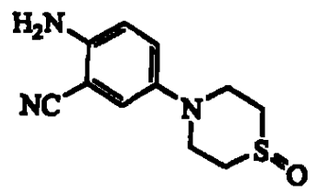
403

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich, 4 85 g, 17 mmol) en cloruro de metileno a una solución fría del compuesto **402** (3 g, 12 mmol) en cloruro de metileno (100 mL volumen total de la reacción) a -20°C y la mezcla se agitó por 15 minutos, después de los cuales el baño se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas bajo nitrógeno La mezcla de reacción se lavó con metabisulfito de sodio saturado, NaOH 2N y salmuera Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar **403** como un sólido amarillo (0 59 g, de material crudo) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 63 (m, 4H), 3 9 (m, 4H), 7 2 (dd, 1H), 7 5 (d, 1H), 8 1 (d, 1H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 29 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1357/1354



404

Se uso paladio sobre carbón (0 23 g, 10% p/p), el compuesto **403** (0 5 g, 1 9 mmol), etanol (30 mL volumen de la reacción total), THF (20 mL) y metanol (20 mL) como en el procedimiento general XII para proporcionar **404** como un aceite verde (0 41 g, al 93%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 68 (d, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 3 (d, 2H), 3 55 (t, 2H), 5 6 (bs, 2H), 6 79 (d, 1H), 7 02 (d, 1H), 7 17 (dd, 1H)

Etapa C

Se usó el compuesto **404** (0 41 g, 1 8 mmol), HCA (0 132 mL, 0 87 mmol), PPh_3 (0 46 g, 1 75 mmol), piridina (1 7 mL, 21 mmol), THF (25 mL) y ácido carboxílico **105** (0 51 g, 1 8 mmol) como en el procedimiento general XIII Lo concentrado se purificó por cromatografía instantanea usando 95 5 cloruro de

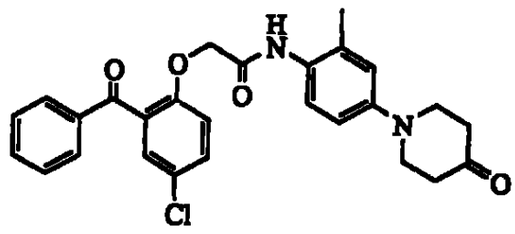
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



metileno metanol como eluyente, cromatografía instantánea usando un gradiente entre 0 3 de hexanos acetato de etilo y 4 1 acetato de etilo metanol como eluyente, una placa preparativa TLC usando 9 1 cloruro de metileno metanol con Et_3N al 0 1% como eluyente Lo concentrado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con HCl 2N Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar **401** como una espuma de color canela (0 145 g, al 16%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 65 (d, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 8 (m, 4H), 4 76 (s, 2H), 7 2-7 4 (m, 3H), 7 4-7 6 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H)

Ejemplo 172



405

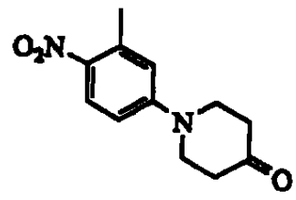
Etapa A

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1359/1356



406

Se combinó la sal monoclorhidrato del monohidrato 4-piperidona (Lancaster, 2 73 g, 17 8 mmol) y bicarbonato de sodio saturado (10 mL) en un matraz de bola y se agitó por 10 minutos Se agregó piridina (45 mL) y 2-nitro-5-fluorotolueno (Aldrich, 1 41 mL, 9 35 mmol) y la reacción se sometio a reflujo durante la noche La solución de dos fases se separó y los orgánicos se concentraron in vacuo Lo concentrado se disolvio en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar **406** como un aceite rojo (0 59 g, 27) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 6 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 7 (d, 2H), 8 (d, 2H), MS (ES^+) *m/z* 235 $(M+H)^+$

LIC. MANUEL M SITO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

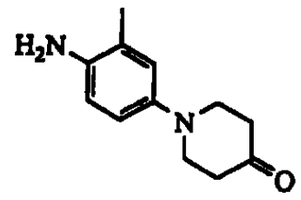
500


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1357
1360

Etapa B



407

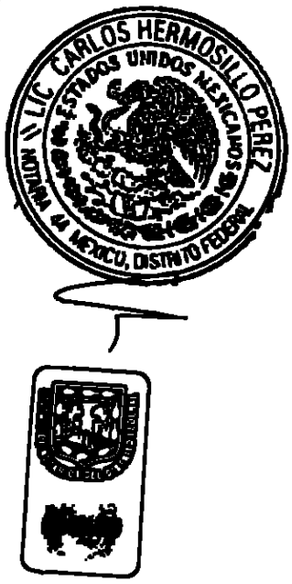
Se uso el compuesto **406** (0 57 g, 2 4 mmol), paladio sobre carbón (0 17 g, 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (25 mL) como en el procedimiento general XII usando 70 psi de hidrógeno para proporcionar **407** como un aceite amarillo (0 5 g, de material crudo)

Etapa C

Se usó el compuesto **407** (0 5 g, 2 1 mmol), HCA (0 16 mL, 1 05 mmol), PPh_3 (0 56 g, 2 1 mmol), piridina (2 mL, 25 mmol), THF (50 mL) y ácido carboxílico **105** (0 62 g, 2 1 mmol) como en el procedimiento general XIII La mezcla se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 1 1 de hexanos acetato de etilo y acetato

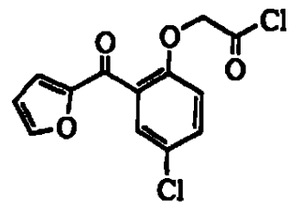
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

501


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

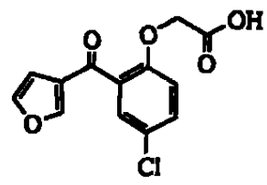
1361
1358

de etilo al 100% como eluyente para proporcionar **405** como un sólido (0 32 g, al 31%), ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 (s, 3H), 2 4 (m, 4H), 3 58 (m, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 85 (d, 1H), 6 9 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 55 (t, 2H), 7 65 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 8 85 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 478 $(M+H)^+$



408

Se uso ácido carboxílico **115** (1 g, 3 6 mmol), cloruro de metileno (30 mL) y cloruro de tionilo (7 6 mL, 104 mmol) como en el procedimiento general XV para proporcionar **408** como un aceite purpura (1 24 g, como material crudo)



409

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

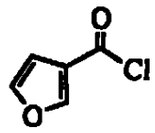
502


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



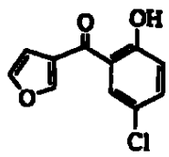
1359
1362

Se uso ester **412** (15 92 g, 52 mmol), etanol (EtOH, 150 mL), agua (50 mL) y monohidrato hidróxido de litio (2 71 g, 65 mmol) como en el procedimiento general IV para proporcionar **409** como un sólido de color canela (7 47 g, al 51 6%) El material crudo se uso sin purificación



410

Se agregó en forma de gotas cloruro de tionilo (60 mL, 800 mmol) a una solución de ácido 3-furoico (11 21 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas La solución se concentro in vacuo para proporcionar el cloruro del ácido **410** como un aceite (13 g, material crudo)



411

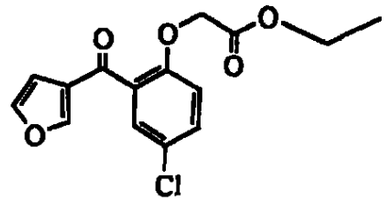
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 17 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1363/1360

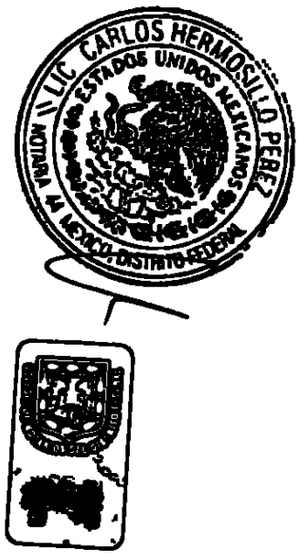
Se usó cloruro del ácido **410** (13 g, 100 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 13 6 g, 100 mmol), CH_2Cl_2 (200 mL) y 4-cloroanisol (12 25 mL, 100 mL) como en el procedimiento general III. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 de hexanos cloruro de metileno y 1 1 de hexanos cloruro de metileno como eluyente Lo concentrado se trituró entre éter y hexanos, se filtró y el sólido resultante se lavo con hexanos para proporcionar **411** como un sólido cristalino amarillo (12 3 g, al 55%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6 8 (s, 1H), 6 95 (d, 1H), 7 4 (m, 2H), 7 8 (s, 1H), 8 25 (s, 1H), 10 45 (s, 1H)



412

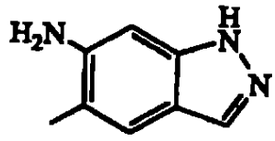
Se uso fenol **411** (12 3 g, 55 3 mmol), carbonato de potasio (38 21 g, 277 mmol), bromoacetato de etilo (6 4 mL, 57 7 mmol) y

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

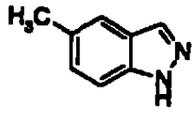
1361

acetona (250 mL), como en el procedimiento general II para proporcionar **412** como una espuma naranja/amarilla (15 9 g, al 93%) MS (ES$^-$) *m/z* 279 (M-H)$^-$ El producto crudo se uso sin purificación



413

Se uso el compuesto **415** (0 4 g, 2 3 mmol), paladio sobre carbón (0 12 g, al 10% p/p) y etanol (50 mL) como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno para proporcionar **413** como un sólido canela (0 35 g, de material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 05 (s, 3H), 4 96 (bs, 2H), 6 56 (s, 1H), 7 22 (s, 1H), 7 63 (s, 1H), 12 16 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 148 (M-H)$^-$



414

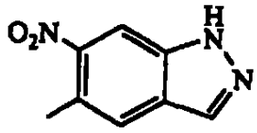
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1365
1362

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10 13 mL, 100 mmol) en acido sulfurico concentrado (50 mL) a una solución agitada de ácido sulfurico concentrado (50 mL) y 2,4-dimetilanilina (Aldrich, 4 94 g, 40 8 mmol) a 0°C La reacción se agitó por 3 horas La mezcla se vertió en agua helada (1800 mL) y se extrajo con acetato de etilo Los orgánicos se separaron y concentraron in vacuo para proporcionar **414** como un sólido naranja (2 98 g, 44%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 02 (s, 3H), 2 3 (s, 3H), 7 (s, 1H), 7 26 (s, 1H)



415

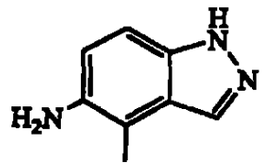
Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (0 67 g, 9 7 mmol) en agua (4 mL) a una solución agitada del compuesto **414** (1 6 g, 9 6 mmol) y ácido acético glacial (250 mL) a 0°C La reacción se agitó por 15 minutos a 0°C, y a temperatura ambiente por 3 horas La reacción se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



almacenó por 9 días La mezcla se concentró in vacuo Lo concentrado se trituró con agua y la suspensión resultante se agito por 1 hora La suspensión se filtró y se lavó con agua El solido se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua Los organicos se separaron y se purificaron adicionalmente por cromatografía instantánea usando 9 1 hexanos acetato de etilo y 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **415** como un solido rojo (0 4 g, al 19%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 7 82 (s, 1H), 8 17 (d, 2H), 13 53 (bs, 1H)



416

Se usó el compuesto **420** (1 07 g, 6 mmol), paladio sobre carbón (0 33 g, 10% p/p), etanol (30 mL) y THF (20 mL) como en el procedimiento general XII usando 80 psi de hidrógeno para proporcionar **416** como un sólido

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

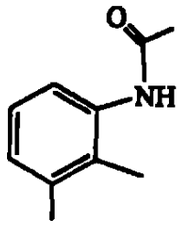
507


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1367
1364

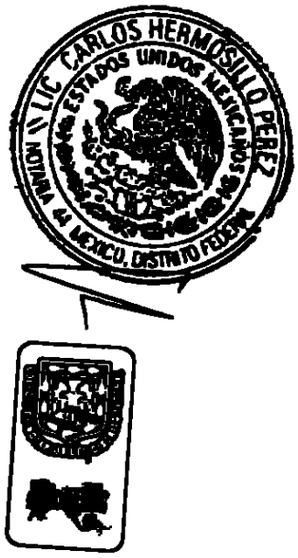
cafe (0 53 g, al 60%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 25 (s, 3H), 4 5 (s, 2H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 85 (s, 1H), 12 55 (bs, 1H) MS (ES$^-$) *m/z* 148 $(M-H)^-$

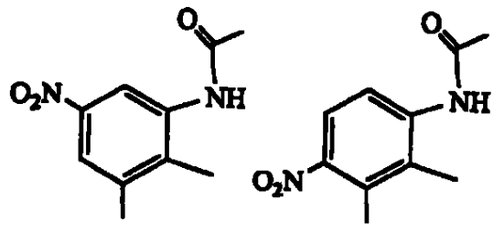


417

Se agregó anhidrido acético (25 mL, 265 mmol) a una solución agitada de 2,3-dimetilanilina (Aldrich, 31 2 g, 257 mmol) y tolueno (50 mL) bajo nitrógeno El sólido resultante se filtró y se lavó con hexano y éter para proporcionar **417** como un sólido blanco (40 59 g, de material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 06 (d, 6H), 2 26 (s, 3H), 7 05 (m, 2H), 7 15 (d, 1H), 9 35 (bs, 1H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

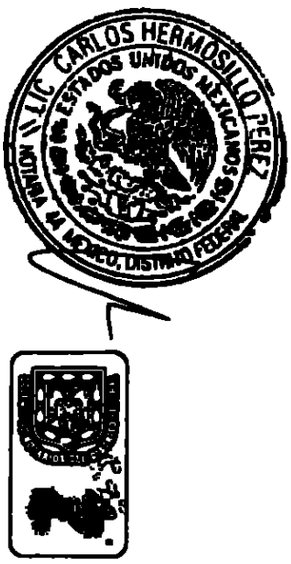

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



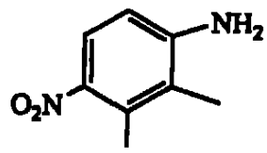
418

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (6 2 g, 61 mmol) en ácido sulfurico concentrado (75 mL) durante 1 hora a una solución agitada enfriada de acido sulfurico concentrado (50 mL) y el compuesto **417** (10 g, 61 mmol) a -17°C El baño enfriante se removió y la reacción se agitó a 0°C por 1 hora La solución se vertió en agua helada (2000 mL) y se agitó vigorosamente La solución se extrajo con cloruro de metileno Los orgánicos se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar un sólido El sólido se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 7 3 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo como eluyente para proporcionar **418** como un sólido amarillo (4 24 g, al 33%) MS (ES^+) *m/z* 201 $(M-H)^-$ El compuesto **418** se usó como una mezcla sin purificación

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

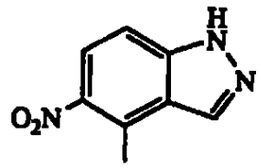

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1366



419

Se agrego en forma de gotas el compuesto **418** (4 24 g, 20 4 mmol) a una solucion agitada de hidroxido de potasio (1 2 g, 21 mmol), agua (50 mL) y etanol (200 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 1 hora Se agregó a la reacción agua en forma de gotas (50 mL) y la solución resultante se enfrio a temperatura ambiente Un precipitado se filtró y se lavó con agua y éter Lo filtrado se extrajo con éter y los orgánicos se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar **419** como un sólido amarillo (2 02 g, 60%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 (s, 3H), 2 34 (s, 3H), 6 12 (bs, 2H), 6 5 (d, 1H), 7 6 (d, 1H)



420

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

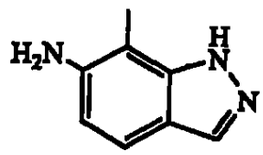
510


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA
MEXICO DISTRITO FEDERAL



1370/1367

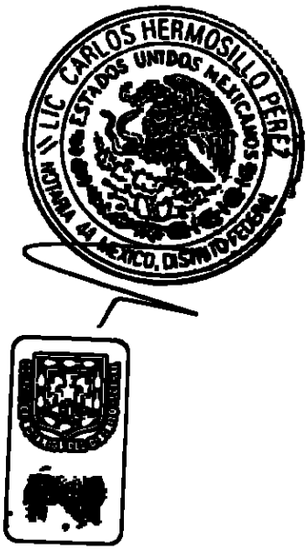
Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (0 42 g, 6 mmol) en agua a una solución agitada del compuesto **419** (1 g, 6 mmol) y ácido acético glacial (50 mL) a 0°C y se agitó por 1 hora La reaccion se almacenó por 2 días a temperatura ambiente La mezcla se concentro in vacuo y lo concentrado se trituró con agua El sólido resultante se filtro y se lavó con agua para proporcionar **420** como un sólido de color canela (2 07 g, de material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 8 (s, 3H), 7 5 (d, 1H), 7 95 (d, 1H), 8 45 (s, 1H), 13 6 (bs, 1H), MS (ES^-) *m/z* 176 $(M-H)^-$



421

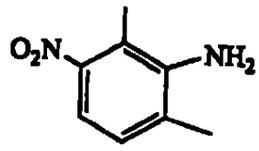
Se uso el compuesto **423** (2 69 g, 15 2 mmol), paladio sobre carbón (0 8 g, 10% p/p), etanol (100 mL) y THF (20 mL) como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno para proporcionar **421** como un sólido

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1368 1374

de color canela (1 43 g, al 63%) El material crudo se usó sin purificación

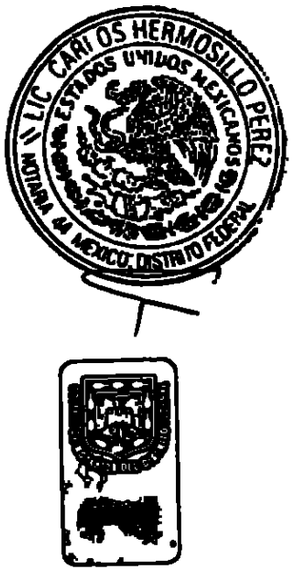


422

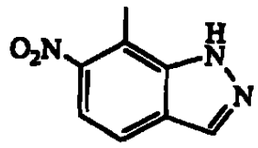
Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10 13 mL, 100 mmol) en ácido sulfurico concentrado (50 mL) a una solución agitada de ácido sulfurico concentrado (50 mL) y 2,6-dimetilanilina (Aldrich, 12 32 g, 100 mmol) a -10°C y se agitó por 1 hora La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo Los organicos se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar **422** como un sólido naranja (5 63 g, al 34%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 05 (d, 6H), 5 4 (bs, 2H), 6 9 (d, 1H), 6 96 (d, 2H) El material crudo se usó sin purificación

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

512

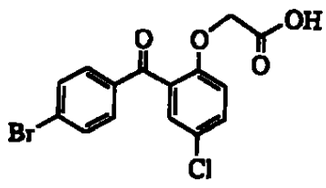

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

BTP/1369



423

Nitrito de sodio (2 34 g, 34 mmol) en agua (10 mL) se agregó en forma de gotas a una solución agitada del compuesto **422** (5 63 g, 34 mmol) y ácido acético glacial (500 mL) a 0°C y se agitó por 15 minutos Se removió el baño enfriante y la reacción se almacenó a temperatura ambiente por 6 dias La mezcla se concentró in vacuo y lo concentrado se trituró con agua El solido resultante se filtró y se recristalizó a partir de metanol para dar **423** como un sólido rojo (2 69 g, 45%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 73 (s, 3H), 3 15 (s, 3H), 7 64 (d, 1H), 7 9 (d, 1H), 8 24 (s, 1H), 13 85 (bs, 1H) MS (ES-) *m/z* 176 $(M-H)^-$ El material crudo se usó sin purificación



424

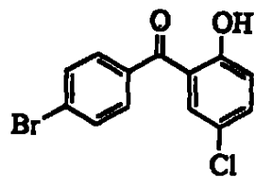
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

5B


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA No. 4 MEXICO DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

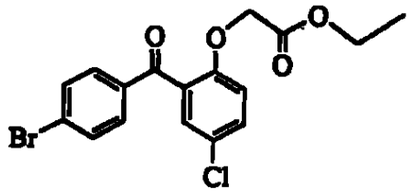
1373
1370

Ester **426** (16 72 g, 42 mmol), etanol (EtOH, 200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2 21 g, 52 mmol), se usaron como en el procedimiento general III para proporcionar **424** como un solido blancuzco (10 71 g, 69%) El material crudo se usó sin purificación



425

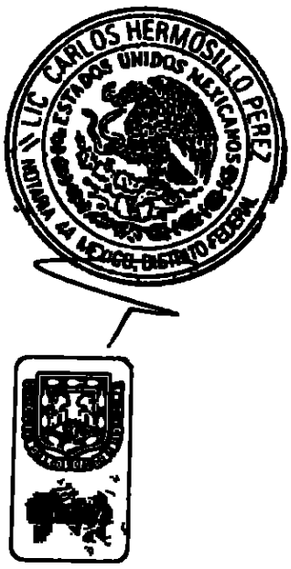
Cloruro de 4-bromobenzoilo (8 73 g, 40 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 5 3 g, 40 mmol), CH_2Cl_2 (125 mL), y 4-cloroanisol (4 87 mL, 40 mmol), se usaron como en el procedimiento general I para proporcionar **425** como un sólido amarillo (14 27 g, material crudo)



426

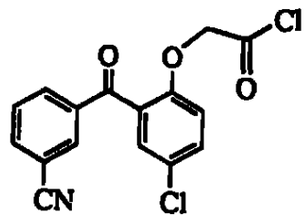
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

514


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 14 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1374/1371

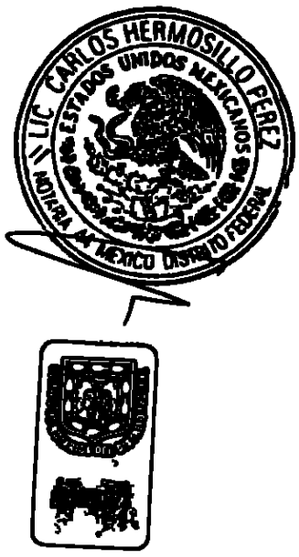
El compuesto **425** (14 27 g, 65 mmol), carbonato de potasio (45 g, 325 mmol), bromoacetato de etilo (7 57 mL, 68 mmol), y acetona (250 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **426** como un sólido de color canela (16 72 g, 65%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 4 (d, 1H), 7 54 (dd, 1H), 7 64 (m, 4H), 13 04 (bs, 1H) El material crudo se usó sin purificación



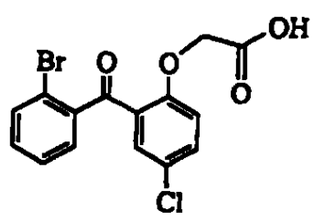
427

Se usaron el ácido carboxílico **129** (1 5 g, 4 8 mmol), cloruro de metileno (30 mL), y cloruro de tionilo (10 mL, 137 mmol), como en el procedimiento general XV para proporcionar **427** como un sólido blancuzco, pegajoso (1 58 g, material crudo)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

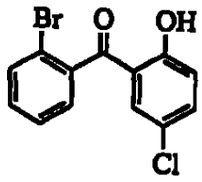

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL

1375/1372



428

Ester **430** (17 24 g, 43 mmol), etanol (200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2 27 g, 54 mmol) se usaron como en el procedimiento III para proporcionar **123** como un sólido blanco (6 53 g, 41%)



429

Cloruro de 2-bromobenzoilo (10 g, 46 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 6 2 g, 46 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), y 4-cloroanisol (5 6 mL, 46 mmol), se usaron como en el procedimiento general I para proporcionar **429** como un sólido

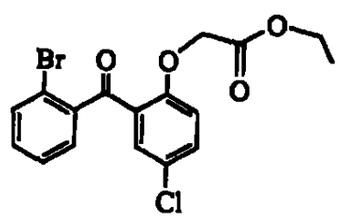
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



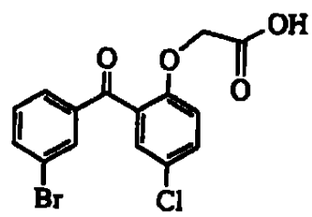
PI96/1373

de color canela (13 76 g, material crudo)



430

El compuesto **429** (13 76 g, 44 mmol), carbonato de potasio (30 52 g, 221 mmol), bromoacetato de etilo (5 14 mL, 46 mmol), y acetona (250 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **430** como una sólido amarillo (17 24 g, material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 5 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 4H), 7 48 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 7 65 (d, 1H), 12 95 (bs, 1H)



431

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

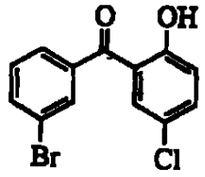
517


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1373/1374

El éster **433** (17 24 g, 43 mmol), etanol (EtOH, 200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2 27 g, 54 mmol) se usaron como en el procedimiento III para proporcionar **431** como un sólido blanco (6 53 g, 41%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 65 (s, 2H), 7 08 (d, 1H), 7 42 (m, 2H), 7 54 (dd, 1H), 7 71 (d, 1H), 7 83 (dd, 2H), 13 00 (bs, 1H), MS (ES+) *m/z* 371 $(M+H)^+$ El material crudo se usó sin purificación



432

Cloruro de 3-bromobenzoilo (24 11 g, 110 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 15 g, 113 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), y 4-cloroanisol (13 46 mL, 110 mmol), se usaron como el procedimiento general I para proporcionar, después de la trituración del concentrado con hexanos y filtración, **432** como un sólido verde (25 57 g, 75%) El material crudo se usó sin

LIC. MANUEL R. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

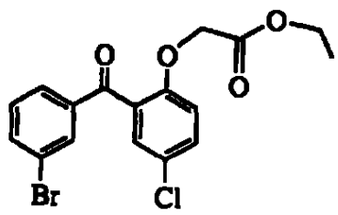
518





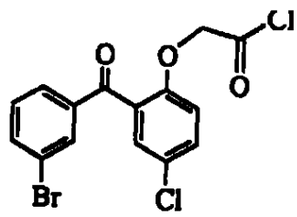
1375

purificacion



433

El compuesto **432** (9 08 g, 29 mmol), carbonato de potasio (20 14 g, 146 mmol), bromoacetato de etilo (3 39 mL, 31 mmol), y acetona (200 ml) se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **433** como un aceite rojo/marrón (12 68 g, material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 12 (t, 3H), 4 06 (q, 2H), 4 75 (s, 2H), 7 11 (d, 1H), 7 44 (t, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 69 (d, 1H), 7 83 (d, 2H), MS (ES$^+$) *m/z* 398 (M+H)$^+$



434

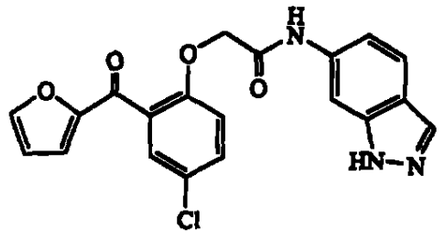
LIC MANUEL M SUTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



Acido carboxílico **431** (3 g, 8 1 mmol), cloruro de metileno (25 mL), y cloruro de tionilo (11 84 mL, 162 mmol), se usaron como en el procedimiento general XV para proporcionar **434** como un aceite ligeramente café (2 96 g, 94%) El material se usó sin purificación

Ejemplo 173



435

El compuesto **115** (0 28 g, 1 mmol), HCA (0 08 mL, 0 5 mmol), THF (50 mL del volumen de reacción total), PPh_3 (0 26 g, 1 mmol) en THF, y 6-aminoindazol (0 13 g, 1 mmol) en THF se usaron como en el procedimiento general XIII El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 1 1 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo 100% para proporcionar **435** como un aceite naranja (0 042 g, 11%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8

LIC MANUEL A SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

520

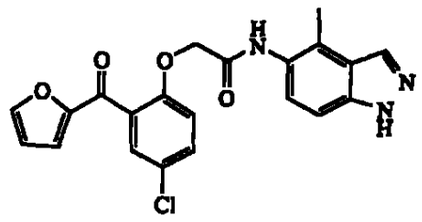

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO DISTRITO FEDERAL



BBO 1377

(s, 2H), 6 7 (d, 1H), 7 05 (d, 1H), 7 2 (d, 2H), 7 35 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 7 65 (d, 1H), 7 94 (s, 1H), 8 07 (s, 2H), 10 06 (s, 1H), 12 89 (s, 1H)

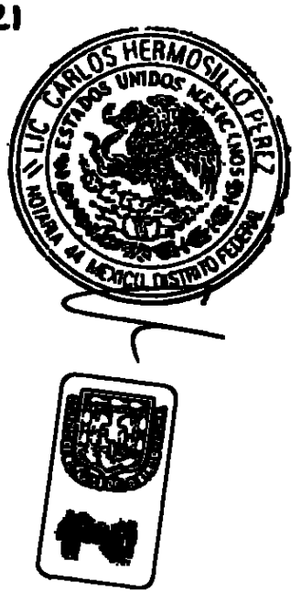
Ejemplo 174



436

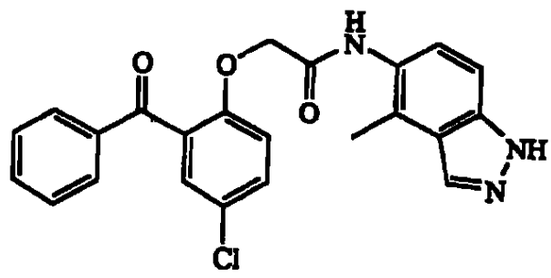
El compuesto **115** (0 19 g, 0 68 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (1 mL), **416** (0 1 g, 0 68 mmol) en DMF, EDAC (0 13 g, 0 69 mmol) en DMF (5 mL del volumen de reaccion total), y Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol) se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1 y 7 3 de acetato de etilo hexanos para proporcionar **436** como un sólido blancuzco (0 126 g, 11%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 25 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 6 7 (s, 1H), 7 18-7 35 (m, 4H), 7 5 (s, 1H), 7 6 (d, 1H), 8 05 (dd, 2H), 9 35 (s, 1H), 13 (s, 1H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1381 1378

Ejemplo 175



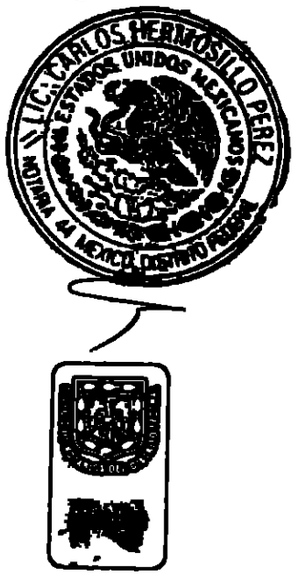
437

El compuesto **416** (0 1 g, 0 68 mmol), NEt_3 (0 14 mL, 0 71 mmol), acetonitrilo (5 mL volumen de reacción total), y cloruro del ácido **1** (0 53 g, 1 7 mmol) en acetonitrilo, se usaron como en el procedimiento X El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **437** como un solido blancuzco (0 095 g, 33%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 28 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 55 (dd, 3H), 7 65 (t, 2H), 7 82 (d, 2H), 8 13 (s, 1H), 9 18 (s, 1H), 13 04 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$

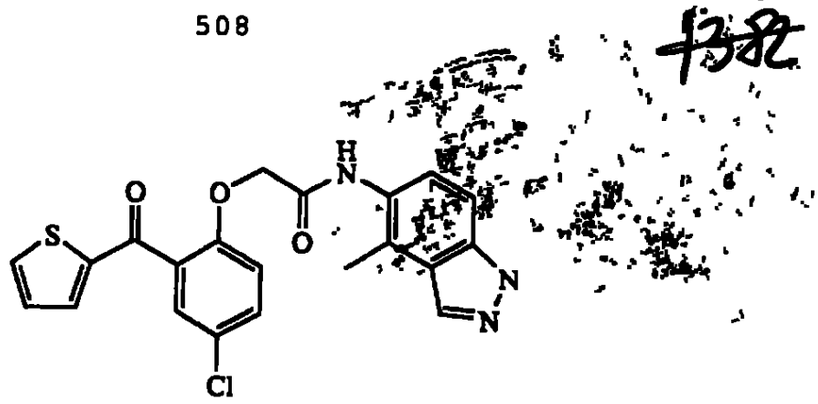
Ejemplo 176

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

522


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1379
1382



438

El compuesto **112** (0 20 g, 0 67 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (2 mL), el compuesto **416** (0 1 g, 0 68 mmol) en DMF (3 mL), EDAC (0 13 g, 0 69 mmol), y Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol) se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 7 3 acetato de etilo hexanos y 100% acetato de etilo para proporcionar **438** como un sólido blancuzco (0 192 g, 67%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 3 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 2-7 35 (m, 4H), 7 55 (s, 1H), 7 65 (d, 1H), 7 7 (s, 1H), 8 15 (s, 2H), 9 38 (s, 1H), 13 05 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 424 $(M-H)^-$

Ejemplo 177

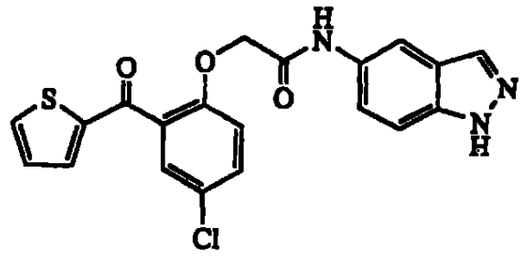
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

523


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1383 1380



439

El compuesto **112** (0 20 g, 0 67 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (2 mL), 5-aminoindazol (Aldrich, 0 09 g, 0 68 mmol), en DMF (3 mL), EDAC (0 13 g, 0 69 mmol), y Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol), se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purifico por cromatografia instantánea usando 1 1 acetato de etilo hexanos como eluyente y además se purificó por la disolución en acetato de etilo, lavando con agua, secando los orgánicos sobre $MgSO_4$ y concentrándolos in vacuo para proporcionar **439** como un sólido blancuzco (0 071 g, 26%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 2 (d, 2H), 7 35 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 55 (d, 1H), 7 65 (s, 1H), 8 (t, 3H), 9 85 (s, 1H), 13 (s, 1H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

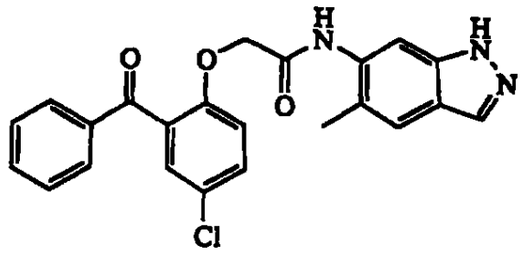
524


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 24 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1384
1381

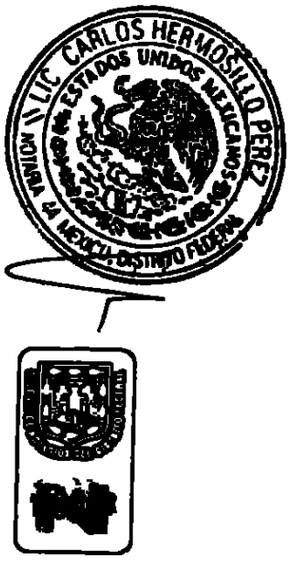
Ejemplo 178



440

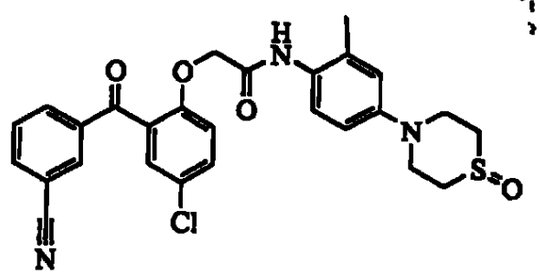
El compuesto **413** (0 1 g, 0 68 mmol), NEt_3 (0 19 mL, 2 6 mmol), acetonitrilo (30 mL), y cloruro del ácido **320** (0 21 g, 0 68 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 7 3 hexanos acetato de etilo, después 1 1 hexanos acetato de etilo como el eluyente, y una placa preparativa TLC eluida con 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **440** como un sólido blancuzco (0 019 g, 6 7%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 28 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 49 (m, 3H), 7 64 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 8 1 (s, 1H), 9 18 (s, 1H), 13 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$

LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES—ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

P385
1382

Ejemplo 179



441

El compuesto **399** (1 2 g, 5 4 mmol) en acetonitrilo (45 mL, de volumen total de reacción), cloruro del acido **427** (1 22 g, 3 65 mmol), en acetonitrilo, y NEt_3 (0 71 mL, 5 1 mmol), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando 95 5 cloruro de metileno metanol como el eluyente para proporcionar **441** como un sólido blancuzco (0 59 g, 31%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 97 (s, 3H), 2 6 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (d, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 06 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 65 (t, 2H), 8 05 (bs, 2H), 8 15 (s, 1H), 8 96 (s, 1H)

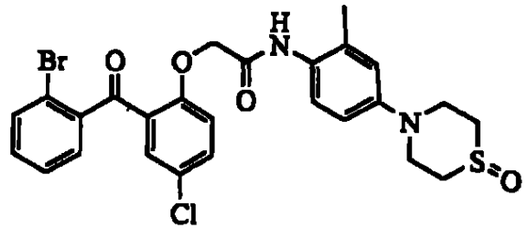
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 89 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1386/1383

Ejemplo 180



442

El compuesto **428** (0 443 g, 1 2 mmol), HOBt (0 16 g, 1 2 mmol), DMF, el compuesto **399** (0 40 g, 1 8 mmol) en DMF (15 mL, volumen total de la reacción), EDAC (0 23 g, 1 2 mmol), y Et_3N (0 34 mL, 2 4 mmol) se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 98 2 cloruro de metileno metanol como el eluyente, para proporcionar **442** como una espuma blancuzca (0 154 g, 22%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 07 (s, 3H), 2 6 (d, 2), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 78 (d, 1H), 6 84 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 38 (t, 1H), 7 42 (d, 2H), 7 5 (t, 1H), 7 65 (m, 2H), 8 8 (s, 1H)

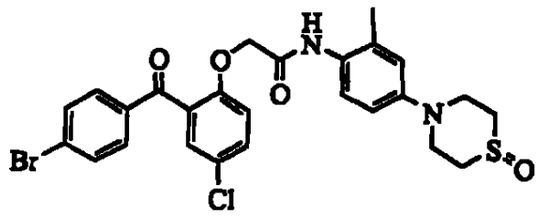
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1387/1384

Ejemplo 181

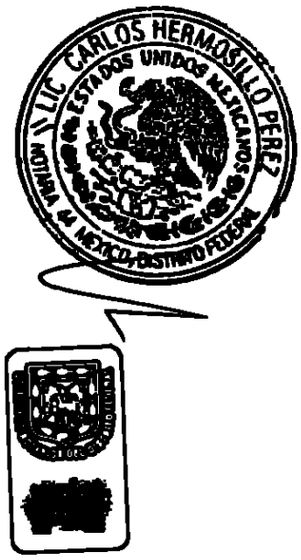


443

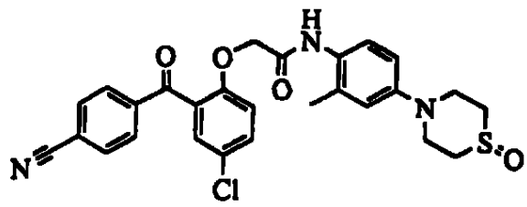
El compuesto **424** (0 443 g, 1 2 mmol), HOBt (0 16 g, 1 2 mmol), DMF, el compuesto **399** (0 40 g, 1 8 mmol) en DMF (15 mL, volumen total de la reacción), EDAC (0 23 g, 1 2 mmol), y Et_3N (0 34 mL, 2 4 mmol) se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantanea usando 98 2 cloruro de metileno metanol como el eluyente, para proporcionar **443** como una espuma amarilla pálida (0 105 g, 15%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 06 (s, 3H), 2 75 (d, 2), 2 95 (t, 2H), 3 6 (d, 2H), 3 8 (t, 2H), 4 77 (s, 2H), 6 88 (d, 1H), 6 92 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 55 (d, 1H), 7 72 (d, 2H), 7 78 (s, 4H), 8 97 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 574 $(M-H)^-$

LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES—ESPAÑOL

528


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

Ejemplo 182



444

Cianuro de cobre (0 029 g, 0 33 mmol), se agrego a una solución del compuesto **443** (0 093 g, 0 16 mmol) en DMSO (5 mL) y la reacción se calentó a 160°C y se agitó durante la noche La mezcla se enfrió y se le agregó agua a este El sólido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo Lo filtrado se separó, se seco sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 9 1 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **444** como una espuma naranja (0 012 g, 14%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (s, 3H), 2 65 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 64 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 02 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (s, 1H), 7 63 (d, 2H), 7 9 (m, 4H),

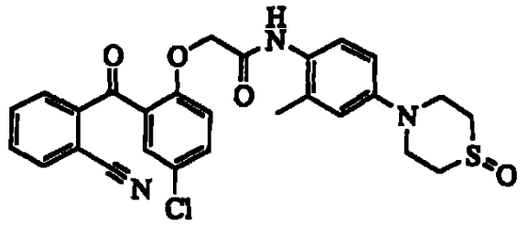
MANUEL M SOTO
INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



8 88 (s, 1H), Ms (ES^-) *m/z* 521 $(M-H)^-$

Ejemplo 183



445

Cianuro de cobre (0 037 g, 0 42 mmol), se agregó a una solución del compuesto **442** (0 120 g, 0 21 mmol) en DMSO (5 mL) y la reacción se calentó a 160°C y se agitó durante la noche La mezcla se enfrió y se le agregó agua a este El solido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo Lo filtrado se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 9 1 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **445** como una espuma naranja (0 012 g, 14%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 2 62 (d, 2H), 2 86 (t,

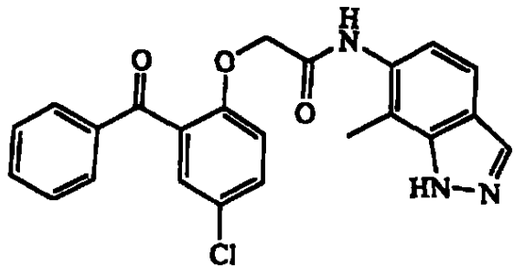
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

530


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

2H), 3 5 (d, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 05 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 55 (s, 1H), 7 7 (m, 4H), 7 98 (d, 1H), 8 97 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 521 $(M-H)^-$

Ejemplo 184



446

Acido carboxílico **105** (0 296 g, 1 2 mmol), HOBt (0 136 g, 1 02 mmol), DMF, el compuesto **421** (0 296 g, 1 02 mmol) en DMF (10 mL del volumen total de la reacción), EDAC (0 193 g, 1 02 mmol), y Et_3N (0 284 mL, 2 04 mmol), se usaron como en el procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1 acetato de etilo hexano como el eluyente Lo concentrado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con carbonato de potasio al 10% Los orgánicos se separaron, se

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

531

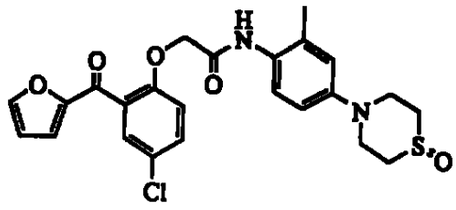

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1388

secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo El sólido resultante se trituro con acetato de etilo, y se filtró para proporcionar **446** como un sólido blancuzco (0 0081 g, 2%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 74 (s, 2H), 6 95 (d, 1H), 7 22 (d, 1H), 7 45 (m, 4H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 7 98 (s, 1H), 9 25 (s, 1H), 13 05 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$

Ejemplo 185



447

El compuesto **399** (0 314 g, 1 4 mmol) en acetonitrilo (10 mL del volumen total de la reacción), cloruro del ácido **408** (0 3 g, 1 mmol) en acetonitrilo, y NEt_3 (0 24 mL, 1 7 mmol), se usaron como en el procedimiento general X EL producto se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con carbonato de potasio saturado y agua, después se purificó por

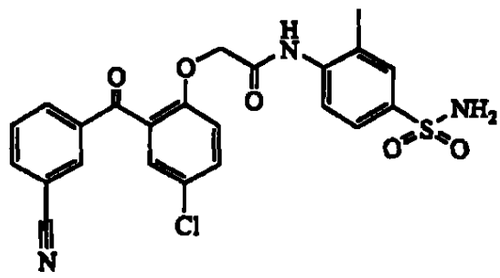

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1389
1392

cromatografía instantánea usando 95 5 cloruro de metileno metanol como un eluyente, para proporcionar **447** como una espuma blancuzca (0 305 g, 63%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 03 (s, 3H), 2 63 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 74 (s, 2H), 6 71 (d, 1H), 6 78 (d, 1H), 6 84 (s, 1H), 7 18 (m, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 59 (dd, 1H), 8 06 (s, 1H), 9 02 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 487 $(M+H)^+$

Ejemplo 187



448

Se utilizaron el compuesto **466** (0 15 g, 0 8 mmol) en acetonitrilo (10 mL volumen de reacción total), cloruro ácido **427** (0 2 g, 0 6 mmol) en acetonitrilo, y NEt_3 (0 112 mL, 0 8 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

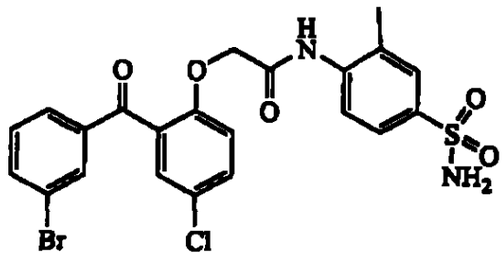

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1390
1393

95 5 de cloruro de metileno metanol como eluyente y placa de TLC preparativa eluida dos veces como 98 2 cloruro de metileno metanol para producir el **448** como un sólido blancuzco (0 104 g, 36%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 14 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 22 (m, 3H), 7 49 (d, 1H), 7 61 (m, 3H), 7 68 (t, 1H), 8 06 (d, 2H), 8 17 (s, 1H), 9 39 (s, 1H), MS(ES) *m/z* 482 (M-H)$^-$

Ejemplo 187



449

Se utilizaron el compuesto **466**(0 141 g, 0 757 mmol), NEt_3 (0 106 mL, 0 761 mmol), acetonitrilo (20 mL de volumen de reacción total), y cloruro ácido **434** (0 203 g, 0 523 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 98 2 de cloruro de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

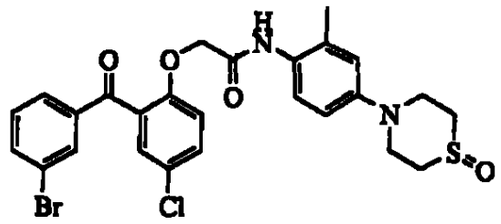
534


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1391
1394

metileno metanol como eluyente para producir el **449** como un sólido blancuzco (0 038 g, 14 %) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 14 (s, 3H), 4 77 (s, 2H), 7 22 (m, 3H), 7 45 (dd, 2H), 7 6 (m, 4H), 7 72 (d, 1H), 7 82 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 9 3 (s, 1H), MS(ES$^-$) *m/z* 536 $(M-H)^-$

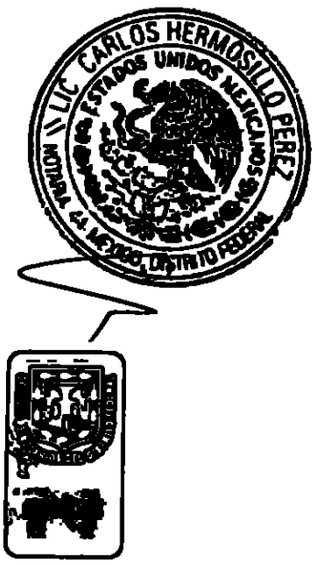
Ejemplo 188



450

Se utilizaron el compuesto **399** (1 43 g, 6 37 mmol), NEt_3 (0 888 mL, 6 37 mmol), acetonitrilo (50 mL volumen de reacción total), y cloruro ácido **434** (1 68 g, 4 64 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando 98 2 cloruro de metileno metanol como eluyente para producir el **450** como un sólido beige (1 3 g, 52%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 98 (s, 3H), 2 62 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H),

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES—ESPAÑOL

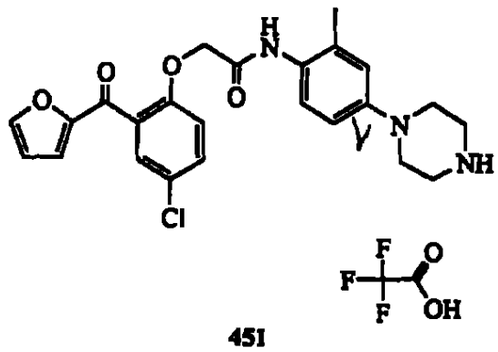

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1392

1395

3 69 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 82 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 46 (d, 1H), 7 62 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 7 81 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 8 9 (s, 1H), MS(ES$^-$) *m/z* 574 $(M-H)^-$

Ejemplo 189



451

Se adicionó ácido trifluoroacético (TFA, 5 mL, 65 mmol) a una solucion del compuesto **452** (0 095 g, 0 17 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche Se adicionó tetracloruro de carbono a la mezcla de reacción y la solución resultante se concentró in vacuo para retirar por azeotropía el TFA Este procedimiento se repitió múltiples veces El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1 1

ERIC MANUEL M SHIU
Perito T
INGLES

536

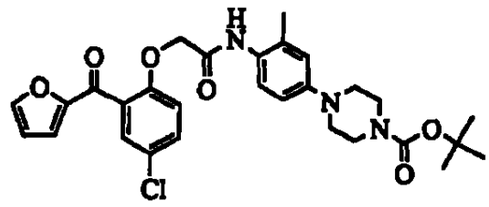

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1393
1396

hexanos acetato de etilo como eluyente para producir el **451** como un sólido naranja/rojo (0 012 g, 16%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 04 (s, 3H), 3 15 (s, 4H), 3 21 (d, 4H), 4 75 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 75 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7 2 (dd, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 8 06 (s, 2H), 8 19 (bs, 1H), 9 05 (s, 1H), MS(ES$^+$) *m/z* 454 $(M+H)^+$

Ejemplo 190

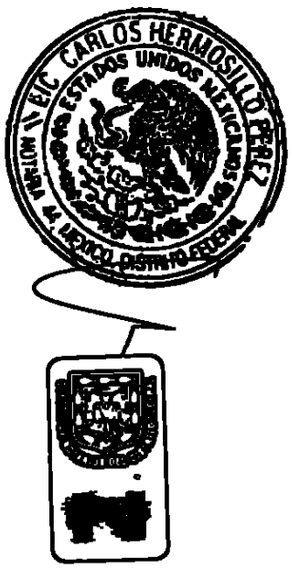


452

Se utilizaron el compuesto **367** (0 409 g, 1 4 mmol) en acetonitrilo (5 mL de volumen total de reacción), cloruro ácido **408** (0 3 g, 1mmol) en acetonitrilo, y NEt_3 (0 24 mL, 1 7 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 99 1 de cloruro de metileno metanol como eluyente para producir el **452** como un aceite

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES

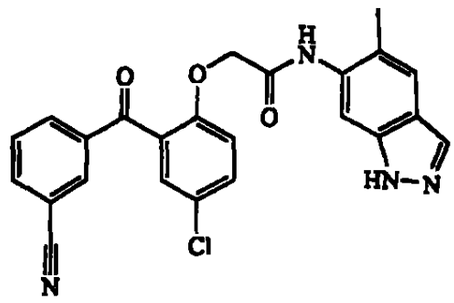
537


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1394

viscoso, café (0 202 g, 36%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 38 (s, 9H), 2 02 (s, 3H), 3 01 (d, 4H), 3 4 (d, 4H), 4 74 (s, 2H), 6 72 (d, 2H), 6 77 (s, 1H), 7 19 (t, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 3H), 7 57 (dd, 1H), 8 05 (s, 1H), 9 01 (s, 1H), MS(ES$^-$) *m/z* 553 $(M-H)^-$

Ejemplo 191



453

Se utilizaron el compuesto **413** (0 072 g, 0 49 mmol) en acetonitrilo (10 mL de volumen total de reacción), cloruro ácido **427** (0 163 g, 0 49 mmol) en acetonitrilo, y NEt_3 (0 1 mL, 0 72 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 98 2 de cloruro de metileno metanol como eluyente para producir el **453** como un sólido blancuzco (0 013 g, 6%) ^{1}H

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL

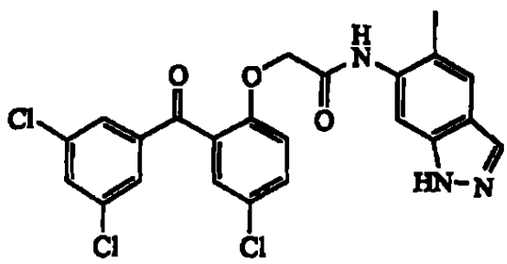

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1395
1396

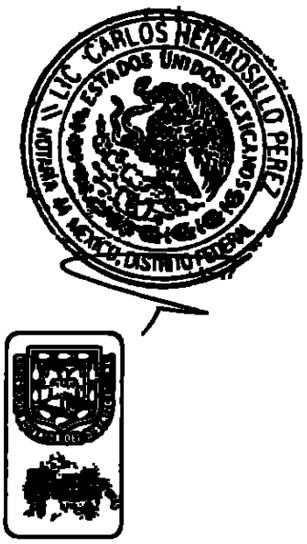
NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 16 (s, 3H), 4 77 (s, 2H), 7 25 (d, 1H), 7 5 (s, 2H), 7 65 (m, 3H), 7 89 (s, 1H), 8 08 (d, 2H), 8 16 (s, 1H), 9 03 (s, 1H), 12 84 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 443 $(M-H)^-$

Ejemplo 192



454

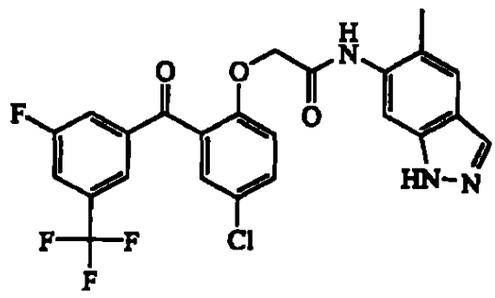
Se utilizaron ácido carboxílico **76** (0 2 g, 0 55 mmol), cloruro de metileno (CH_2Cl_2, 3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 13 mL, 1 49 mmol) como en el procedimiento general V El cloruro ácido resultante se adicionó a una solución de la amina **413** (0 081 g, 0 55 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 42 g, 5 mmol), y agua (0 5 mL) como se usó en el procedimiento general VI La solución se calentó a 40°C por 1 h, después de este tiempo se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1396
1399

la suspensión resultante se filtró Los sólidos se lavaron con eter para producir el **454** como un sólido gris (0 045 g, 17%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 56 (s, 2H), 7 7 (d, 1H), 7 77 (s, 3H), 7 9 (s, 2H), 9 2 (s, 1H), 12 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 486 $(M-H)^-$

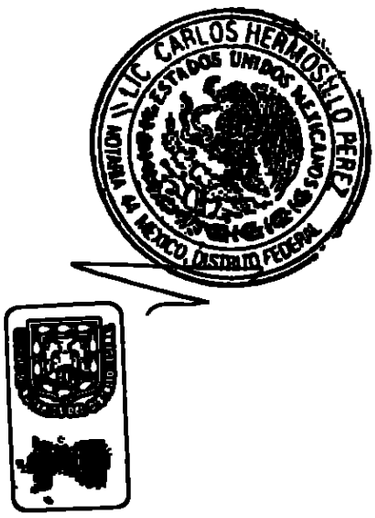
Ejemplo 193



455

Se utilizaron ácido carboxílico **71** (0 2 g, 0 53 mmol), cloruro de metileno (3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 123 mL, 1 41 mmol), como en el procedimiento general V El cloruro ácido resultante luego se adicionó a una solución de la amina **103** (0 078 g, 0 53 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 4 g, 4 76 mmol), y agua (0 5 mL) como se usó en el

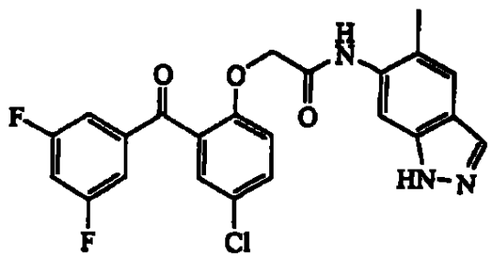
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1397
1400

procedimiento general VI La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 1 h, después de este tiempo se adicionó agua (25 mL) a la mezcla y la suspensión resultante se filtró Los solidos se lavaron con éter para producir el **455** como un solido gris (0 048 g, 18%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 13 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 65 (d, 2H), 7 88 (s, 3H), 7 98 (d, 1H), 9 15 (bs, 1H), 12 8 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 504 (M-H)$^-$

Ejemplo 194



456

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 2 g, 0 6 mmol), cloruro de metileno (3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 16 mL, 1 8 mmol), como en el procedimiento general V Luego el cloruro ácido resultante se adicionó a una solucion de la amina **413** (0 09 g, 0 61 mmol),

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

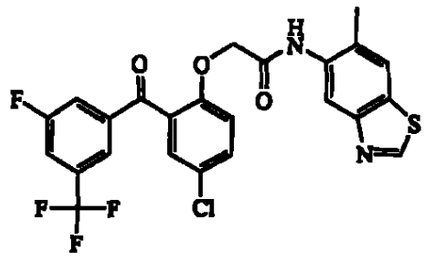

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1398
1404

acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 453 g, 5 4 mmol), y agua (0 5 mL) como se usó en el procedimiento general VI La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 1 h, despues de este tiempo se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspension resultante se filtró Los sólidos se lavaron con éter para dar un sólido gris El producto se purificó por la filtración a través de un tapón de silica gel eluido con 9 1 hexanos acetato de etilo Los hexanos se adicionaron al filtrado hasta que un sólido se formó El sólido se filtró para producir el **456** como un sólido blanco (0 034 g, 12%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 56 (d, 2H), 7 62 (d, 1H), 7 7 (d, 1H), 7 77 (s, 1H), 7 95 (s, 1H), 9 19 (s, 1H), 12 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 454 (M-H)$^-$

Ejemplo 195



457

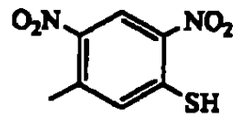
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 47
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1399

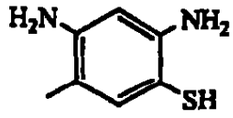
Paso A



458

Se adicionó el monohidrato sulfuro de sodio (3 19 g, 13 3 mmol) a una solucion de 5-fluoro-2,4-dinitrotolueno (Maybridge, 2 47 g, 12 3 mmol) en DMF (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche bajo nitrógeno Se adicionó agua a la reacción y la solución se acidifico a pH 2 La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con HCl 1N para producir el **458** como un solido amarillo/naranja (4 73 g, material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 46 (s, 3H), 7 89 (s, 1H), 8 7 (s, 1H)

Paso B



459

LIC MANUEL M SOTO

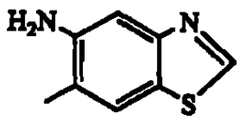

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1400

1403

Se utilizaron el compuesto 458 (2 34 g, 12 3 mmol), paladio sobre carbon (2 g, 10% p/p), etanol (200 mL) y THF (100 mL) como en el procedimiento general XII para producir el **459** como un sólido amarillo (0 35 g, 18%) El material crudo se usó sin purificación

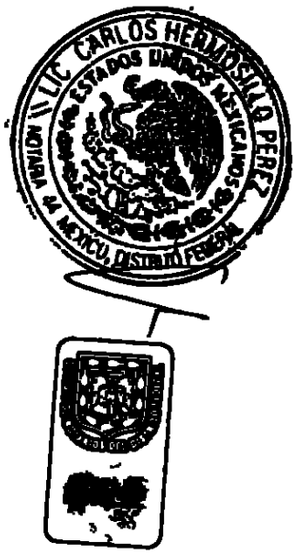
Paso C



460

El acido fórmico (96%, 20 mL) se adiciono al compuesto **459** en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda La mezcla se sometió a reflujo durante la noche La mezcla se vertió en NaOH 2N (200 mL) y el pH se ajustó a 10 La mezcla se extrajo con éter, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo para dar un aceite El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 1 1 hexanos acetato de etilo y acetato de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1404

etilo como eluyente para producir el **460** como un sólido blanco (0 03 g, 8%) ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 5 09 (bs, 2H), 7 28 (s, 1H), 7 66 (s, 1H), 9 1 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 165 $(M+H)^+$

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **71** (0 091 g, 0 24 mmol), cloruro de metileno (3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 057 mL, 0 65 mmol) como en el procedimiento general V Luego el cloruro ácido resultante se adicionó a una solución de la amina **460** (0 03 g, 0 18 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 18 g, 2 1 mmol), y agua (0 5 mL) como se usó en el procedimiento general VI La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua, éter, y acetato de etilo para producir el **457** como un sólido blancuzco (0 064 g, 67%) ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ 2 18 (s, 3H), 4 79 (s, 2H), 7 25 (d, 1H), 7 54 (d, 1H), 7 65 (dd, 1H), 7 88 (d, 2H), 7 95 (s, 1H), 7 98 (d, 1H), 8 06 (s, 1H), 9 27 (s, 1H), 9 38 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 521 $(M-H)^-$

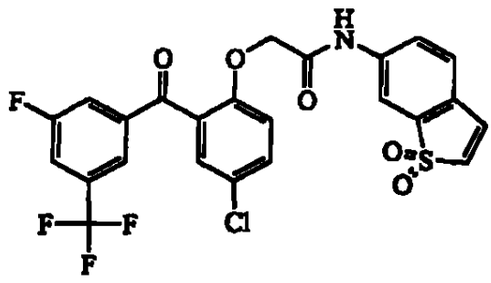
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 42 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1402

Ejemplo 196



461

Se utilizaron ácido carboxílico 71 (0 091 g, 0 24 mmol), cloruro de metileno (3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 057 mL, 0 65 mmol), como en el procedimiento general V y se adicionaron a una solución de 6-amino-1,1-dioxobenzo(b)tiofen (Maybridge, 0 044 g, 0 24 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 184 g, 2 2 mmol), y agua (1 mL) como se usó en el procedimiento general VI El producto se purificó por la filtración a través de una almohadilla de sílica eluída con cloruro de metileno Los organicos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo El producto se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 9 1 de cloruro de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

546

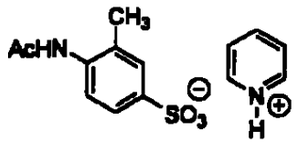




1403

1406

metileno metanol como eluyente para producir el **461** como un sólido amarillo (0 013 g, 10 %) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 75 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 54-7 58 (m, 2H), 7 59-7 64 (m, 2H), 7 85 (d, 2H), 7 9 (d, 1H), 8 (s, 1H), 10 4 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 538 $(M-H)^-$



462

En un matraz de fondo redondo se colocaron ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (50 0 g, 2 67 mmol), y piridina (300 mL) Se adicionó por goteo anhídrido acético (38 mL, 403 mmol) desde un embudo de adición y la mezcla resultante se dejo agitar por 2 h a temperatura ambiente Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, para dejar un sólido café Varias porciones de alcohol etílico se adicionaron al sólido y subsecuentemente se eliminaron bajo presión reducida, para producir un solido café el cual se filtró y se lavo con

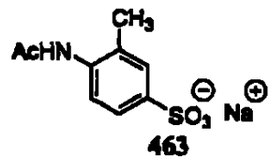
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

547


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1404
1407

varias porciones adicionales de alcohol etílico, y se secó bajo vacio (67 03 g, 81%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2 08 (s, 3H), 2 22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 8 02 (t, J = 6 Hz, 2H), 8 53 (t, J = 6 Hz, 1H), 8 92 (d, J = 6 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H)



463

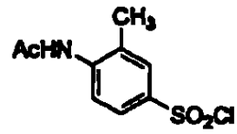
Se adicionó el compuesto **462** (67 03 g, 217 mmol) a un matraz de fondo redondo que contiene NaOH 1N (225 mL) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h La mezcla se concentró bajo presión reducida, para producir un sólido café Varias porciones de alcohol etílico se adicionaron y subsecuentemente se eliminaron bajo presión reducida El sólido remanente se filtro, se lavo con una porción final de alcohol etílico y se seco bajo vacio (42 34 g, 77%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 08 (s, 3H), 2 22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 9 31 (s, 1H)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES— ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1405



464

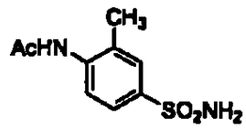
Se adicionaron la sal de ácido sulfónico **463** (42 34 g, 169 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz que se equipo con una barra agitadora y nitrogeno a demanda y se enfrió a 0°C Se adicionó por goteo cloruro de tionilo (30 mL, 411 mmol) desde un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reaccion no excedió 10°C Luego que la adicion se completo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 1/2 horas adicionales, después de este tiempo se vertió en un vaso de laboratorio que contiene hielo triturado El solido resultante se colectó por filtración, se lavó con varias porciones de agua y se secó bajo vacío (25 63 g, 61%) ^{1}H NMR (DMSO, d_6, 400 MHz) δ 2 02 (s, 3H), 2 15 (s, 3H), 7 33 (s, 2H), 7 38 (s, 1H), 9 27 (s, 1H)




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1406

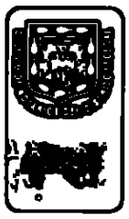


465

En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda, se colocaron acetato de sodio (19 82 g, 241 6 mmol) y alcohol etílico (200 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C Se hizo burbujear gas amoníaco a través de la solución de acetato de sodio por 5 min, luego se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (25 63 g, 103 mmol) como un solido y en una porción La mezcla resultante se dejó agitar a 0°C por 30 min, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 18 h adicionales Luego la mezcla se diluyó con agua y se vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtro y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **465** como un solido amarillo (8 4 g, 36%), el cual se usó sin purificación adicional

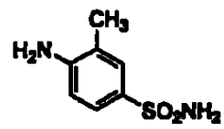
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS



1407

1440



466

Un matraz de fondo redondo se equipó con una barra agitadora, un condensador a reflujo y nitrógeno a demanda En el matraz se colocaron sulfonamida **465** (8 4 g, 36 80 mmol), alcohol etílico (200 mL) y ácido clorhídrico 2N (128 mL) La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante la noche, después de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, saturado Luego se vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo, la capa orgánica se colectó, se lavo con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir un sólido color canela (6 35 g, 93%), el cual se usó sin purificación adicional ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 06 (s, 3H), 5 54 (s, 2H), 6 58 (d, J = 12 Hz, 1H), 6 82 (s, 2H), 7 30 (d, J = 12 Hz, 1H), 7 33 (s, 1H)

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 39
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1408

1411

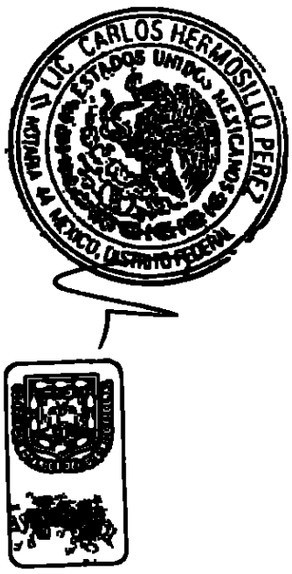
Ejemplo 197

Inhibición de la Replicación Virica

Ensayo con Células I HeLa

El ensayo con células HeLa se realizó de acuerdo con la modificacion de Kimpton J y Emerman M, Detection of replication-competent and pseudotyped human immunodeficiency virus with a sensitive cell line on the basis of activation of an integrated β-galactosidase gene *J Virol* 66 2232-2239 (1992), en la cual la infección por VIH-1 se detecta por la activación de una β-galactosidasa reportera impulsada por VIH-LRT que es integrada en el genoma de una línea celular $CD4^+$HeLa La cuantificación de la β-galactosidasa se logra midiendo la activación de un substrato quimiluminiscente (Tropix) La concentración de cada compuesto requerido para inhibir 50% (IC_{50}) de la señal de β-galactosidad inducida por VIH-1, relativo a los controles no tratados, se determinó por cada virus recombinante isogénico

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1409

1442

Procedimiento Experimental

Crecimiento y Mantenimiento de la linea celular de CD4-VIH LRT-β-gal HeLa

Las células HeLa-CD4-LRT-β-gal se obtuvieron a partir del Programa de Reactivo de Busqueda y Referencia del NIH SIDA La células se propagaron en DMEM que contienen 10% de suero bovino fetal, 0 2 mg/ml de geneticina y 0 1 mg/ml de higromicina B Las células se dividieron rutinariamente por tripsinización cuando la confluencia alcanzo 80% (aproximadamente cada 2 a 3 días)

B Construcción de los mutantes de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1

La codificación de ADN de la transcriptasa inversa del VIH-1 se subclonó a partir de un fago M13 en un vector de lanzadera general, pBCSK+, como un fragmento de ADN de extremo EcoRI/HinIII de ~1 65 kbp El inserto de ADN del VIH del plásmido resultante, pRT2, se secuenció completamente sobre ambas hebras previo al uso en experimentos de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1410
1413

mutagénesis dirigidas al sitio Los reemplazos del aminoácido específico se hicieron usando reactivos de Cambio Rápido de Estratagen y oligonucleótidos mutagénicos de Oligos Seguido de la mutagenesis, la secuencia de codificación del mutante RT, completa, se verificó secuenciado ambas hebras de ADN

C Construccion de virus mutante RT del VIH-1 isogénico

Las hebras de VIH-1 mutantes se aislaron por un Ensayo del Virus Recombinante modificado (Kellam P and Larder B , Recombinant virus assay a rapid, phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 isolates, 38 23-30, 1994) 1 X 10^7 células T Jurkat (mantenida en RPMI que contienen 10% de suero fetal de bovino, división 1 5 cada 5 a 6 días) se co-transfectaron con el plasmido de RT mutante digerido por EcoRI/HindIII y ADN VIH-$1_{HXB2\Delta RT}$ digerido por Bst EII en la presencia del reactivo de transfección de DMRIE-C (Gibco) de acuerdo con el protocolo recomendado del proveedor Cada secuencia codificadora de RT mutante se reticuló en

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1411

la estructura del ADN vírico del VIH-1 suprimido por RT por la recombinación homóloga in vivo. Los cultivos de las células transfectadas se expandieron y observaron hasta la formación sincitial y CPE fueron extensivos El virus se recolectó por centrifugado claro de los sobrenadantes del cultivo y congelamiento a -80°C como cepa primaria El virus de progenie recombinante se secuenció en la región de RT para confirmar el genotipo mutante Las cepas del virus se expandieron además por la infección de células Jurkat, se recolectaron y almacenaron como alícuotas congeladas Las cepas se titularon en células HeLa MAGI para el ensayo

D Titulación de cepas de virus

Los mutantes de VIH-1_{HXB2} se titularon en el sistema de ensayo HeLa MAGI para determinar las unidades luz relativas (por sus siglas en inglés, RLU) por ml, una medida de infectabilidad relevante para este sistema de ensayo Las cepas de virus se diluyeron en una serie de 2 veces en DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino más 20 µg/ml de DEAE-dextrano y se ensayo o probó como se describe

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

555





AAS 14/12

en la seccion del Protocolo Experimental, posterior

E Protocolo Experimental

La(s) placa(s) de microtitulación de 96 cavidades (Costar #3598) se cultivó(cultivaron) con 3 X 10^3 HeLa-CD4-LRT-β-gal en 100 µl de DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino Las placas se colocaron en un incubador humedo con 5% de CO_2 a 37°C El siguiente dia, las cepas del virus mutante se descongelaron en un baño de agua a temperatura ambiente y se diluyeron en DMEM que contienen 10% de suero fetal bovino y 20 µg/ml de DEAE-dextrano para lograr una entrada de 1500 a 2000 RLU/ml La mitad se removió con un aspirador múltiple de 8 canales y 35 µl (50 a 70 RLUs total) de virus diluido se agregó a cada cavidad para la adsorción del virus Las placas se colocaron en incubador humedo de 5% de CO_2 a 37°C por 1 5 a 2 horas

Las placas de titulación del compuesto se prepararon a la concentración final de 1 35X durante el periodo de adsorcion del virus Los compuestos se titularon robóticamente en una manera de etapas o pasos cinco veces de 2 7 µM (2µM final)


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

1413
4416

a 1 35 pM (1pM final) Este esquema permite que 8 compuestos sean probados por la placa de 96 cavidades con 10 puntos de dilución y 2 controles por compuesto (n=1) Los compuestos se titularon en DMEM que contienen 10% de suero fetal bovino mas 0 135% de DMSO (0 1% final) 100 µl del compuesto titulado se removieron de cada cavidad de la placa de titulación y se agrego a la placa de adsorción del virus Las placas se colocaron en un incubador humedo de 5% de CO_2 a 37°C por 72 horas

Seguido de la incubación, los sobrenadantes se aspiraron a partir de cada cavidad como se describió anteriormente y se agregaron 100 µl de solución salina amortiguada con fosfato El PBS se aspiró entonces como anteriormente y se agregaron 15 µl de amortiguador de lisis (Tropix) Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente por 10 minutos durante este tiempo el substrato quimioluminiscente (Tropix) se diluyó 1 50 en un amortiguador de dilución del substrato a temperatura ambiente (Tropix) Entonces se agregaron 100 µl de substrato diluido a cada cavidad Las placas se incubaron a temperatura ambiente por 1 a 1 5 horas Seguido de la incubación, la quimioluminiscencia de cada cavidad

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

557





1414

se midió con un lector de placa Dynatech usando las siguientes configuraciones

PARAMETRO	VALOR
funcionamiento	ciclo
datos	todos
ganancia	baja
ciclos	1s
pausa	2s
hileras	abcdefgh
temp	ambiente
agitación	fuera

Los datos no elaborados de salida, RLUs, se analizaron por regresión no lineal para determinar los valores de IC_{50} (véase la seccion de análisis de datos posterior)

F Análisis de Datos

Las unidades luz relativas (RLU) se expresan como % de control

(RLU en el compuesto []/RLU sin compuesto)*100=% de Control

LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

598


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



AA98/1415

La concentracion del compuesto que inhibe 50% de la señal producida en muestras no tratadas (IC_{50}) se determina por el siguiente modelo de regresión no lineal disponible en el empaque de software o elementos de programación ROBOSAGE

$$Y = V_{máx} * (1-(X^n/(K^n + X^n)))$$

Esta ecuación describe una curva de inhibicion sigmoidal con una línea de base de cero X es la concentración del inhibidor y Y es la respuesta que es inhibida $V_{máx}$ es la respuesta limitante cuando X se aproxima a cero Cuando X se incrementa sin enlace, Y tiende hacia su limite más inferior, cero K es IC_{50} para la curva de inhibición, es decir, Y es igual a 50% de $V_{máx}$ cuando X = K

Los resultados en la Tabla 1 se reportan como rangos de valores de IC_{50} representativos

II Ensayo con Celulas MT4

A Procedimiento Experimental

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

559





1416

La actividad del VIH-1 antivírica y la citotoxicidad inducida por el compuesto se midieron en paralelo por medio de un procedimiento a base de yoduro de propidio en la línea celular MT4 transformada por el virus linfotrópico de las células T Las alícuotas de los compuestos de prueba se diluyen en serie en el medio (RPMI 1640, 10% de suero fetal bovino (por sus siglas en inglés, FCS), y gentamicina) en placas de 96 cavidades (Costar 3598) usando un Cetus Pro/Pette Las celulas MT4 exponencialmente cultivadas se recolectaron y centrifugaron a 1000 rpm por 10 min en un centrifuga Jouan (modelo CR 4 12) Las pelotillas de células se volvieron a suspender en un medio fresco (RPMI 1640, 20% FCS, 20% IL-2, y gentamicina) a una densidad de 5 x 105 células/ml Las alícuotas de las células se infectaron por la adicion de VIH-1 (cepa IIIB) diluido para dar una multiplicidad vírica de infección de 100 x TCID50 Una alícuota de células similares se diluyó con el medio para proporcionar un control infectado por imitación A la infección de células se le permitió proceder por 1 hr a 37°C en un incubador de cultivo del tejido con atmósfera de CO_2 a 5% humedo Después de 1 hr de incubación las suspensiones de

LIC MANUEL H SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

560





1417
4400

virus/célula se diluyeron 6 veces con el medio fresco, y 125 µl de la suspensión de células se agregó a cada cavidad de la placa que contiene el compuesto prediluido Las placas se colocaron entonces en un incubador de cultivo de tejido con 5% de CO_2 humidificado por 5 dias AL final del periodo de incubación, 27 µl de Nonidet-40 al 5% se agregó a cada cavidad de la placa de incubación Después del mezclado completo con una pipeta de multipuntas Costar, 60 µl de la mezcla se transfirieron a placas de 96 cavidades de fondo con filtro Las placas se analizaron en un instrumento de ensayo automatizado (Screen Machine, Idexx Laboratories) El control y estándar utilizado se probó con la 3'-azido-3'-desoxitimidina sobre un rango de concentración de 0 01 a 1 µM en cada ensayo El rango esperado de los valores de IC_{50} para 3'-azido-3'-desoxitimidina es 0 04 a 0 12 µM El ensayo hace uso de un tinte de yoduro de propidio para estimular el contenido de ADN de cada cavidad

B Análisis

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA



1418

El efecto antivírico del compuesto de prueba se reporta como un IC_{50}, es decir, la concentración de inhibición que produciría una disminución del 50% en el efecto citopático inducido por VIH Este efecto se midió por la cantidad del compuesto de prueba requerida para restaurar 50% del crecimiento celular de las células MT4 infectadas por VIH, se comparó con controles de celulas MT4 no infectadas IC_{50} se calculó por RoboSage, Automated Curve Fitting Program, versión 5 00, 10-Jul-1995

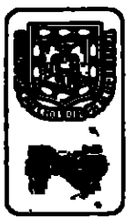
Para cada placa de ensayo, se promediaron los resultados (unidades de fluorescencia relativa, rfU) de las cavidades que contienen células no infectadas o células infectadas sin compuesto, respectivamente Para las medidas de citotoxicidad inducidas por el compuesto, los resultados de las cavidades que contienen varias concentraciones del compuesto y células no infectadas se compararon con el promedio de células no infectadas sin el tratamiento con el compuesto Los porcentajes de células que permanecen se determinan por la siguiente fórmula

Porcentaje de células remanentes = (células no infectadas tratadas con el compuesto,

LIC. MANUEL A. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

562





1419

rfU/células no infectadas sin tratar) x 100

Un nivel del porcentaje de las células remanentes de 79% o menos indica un nivel significante de citotoxicidad inducida por el compuesto directo para el compuesto a aquella concentración Cuando esta condición ocurre, los resultados de las cavidades infectadas tratadas con el compuesto a esta concentración no se incluyen en el cálculo de IC_{50}

Para las mediciones de la actividad antivirica del compuesto, los resultados de las cavidades que contienen varias concentraciones del compuesto y las células infectadas se compararon al promedio de celulas no infectadas o infectadas sin el tratamiento con el compuesto El porcentaje de inhibición del virus se determina por la siguiente fórmula

Porcentaje de inhibicion del virus = (1-((prom de células no infectadas sin tratar - células infectadas tratadas/(prom de células no infectadas, no tratadas - prom células infectadas sin tratar)))x100

Referencias

1 Averett, D R , Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays, *J Virol*

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1993 1420

Methods 23 263-276, 1989

2 Schwartz, O , et al , A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents, *AIDS Res and Human Retroviruses* , 4 (6) 441-447, 1988

3 Daluge, S M , et al , 5-chloro-2',3'-deoxi-3'-fluorouridine (935U83), a selective anti-human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile *Antimicro Agents and Chemother* 38 (7) 1590-1603, 1994

4 Dornsife, R E , et al , Anti-human immunodeficiency virus synergism by zidovudine (3'-azidothymidine) and didanosine (dideoxyinosine) contrasts with the additive inhibition of normal human marrow progenitor cells, *Antimicro, Agents and Chemother,* 35 (2) 322-328, 1991

Los resultados en la Tabla 1 se expresan como rangos de IC_{50} representativos

Tabla 1

Compuesto Numero	Tipo de Virus	Rango de IC50 (nM)	Ensayo
1	HIV-1	C	MT4
	NEV-R	D	MT4

LIC MANUEL A. SOTO
... Trad. ...
MADRID - ESPAÑA

564

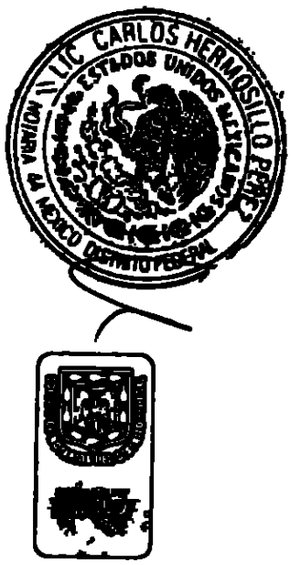




A429 1421

	5	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	8	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	9	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	62	HIV-1	A	MT4
		HIV 2	D	MT4
		NEV-R	A	MT4
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L100I	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	B	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	78	HIV-1	A	
		NEV-R	A	
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L100I	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	B	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

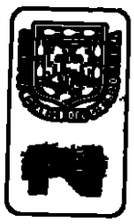

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1495 1422

79	HIV-1	A	MT4
	HIV-2	D	MT4
	NEV-R	A	MT4
	K103N	A	HeLa
	K103N/Y181C	A	HeLa
103	HIV-1	B	MT4
	NEV-R	C	MT4
	K103N	B	HeLa
120	HIV-1	B	MT4
	NEV-R	B	MT4
	K103N	B	HeLa
	K103N/Y181C	C	HeLa
	WTRVA	B	HeLa
	Y181C	B	HeLa
122	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	B	MT4
	K103N	B	HeLa
	K103N/Y181C	D	HeLa
	WTRVA	B	HeLa
	Y181C	C	HeLa
239	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	A	MT4
	E138K	A	HeLa
	G190A	A	HeLa
	G190E	A	HeLa
	K101E	A	HeLa
	K103N	A	HeLa
	K103N/G190A	B	HeLa
	K103N/L1001	A	HeLa
	K103N/P225H	A	HeLa
	K103N/V1081	A	HeLa
	K103N/Y181C	B	HeLa
	L1001	A	HeLa
	P225H	A	HeLa
	P236L	A	HeLa
	V106A	B	HeLa
	V106A/Y181C	C	HeLa
	V1061	A	HeLa
	V1061/Y181C	A	HeLa
	V1081	A	HeLa
	V1081/Y181C	A	HeLa
	WTRVA	A	HeLa
	Y181C	A	HeLa
	Y188C	A	HeLa
257	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	A	MT4




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MORAN # 4
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1476 1423

	E138K	A	HeLa
	G190A	A	HeLa
	G190E	A	HeLa
	K101E	A	HeLa
	K103N	A	HeLa
	K103N/G190A	B	HeLa
	K103N/L1001	A	HeLa
	K103N/P225H	A	HeLa
	K103N/V1081	A	HeLa
	K103N/Y181C	A	HeLa
	L1001	A	HeLa
	P225H	A	HeLa
	P236L	A	HeLa
	V106A	B	HeLa
	V106A/Y181C	B	HeLa
	V1061	A	HeLa
	V1061/Y181C	B	HeLa
	V1081	A	HeLa
	V1081/Y181C	A	HeLa
	WTRVA	A	HeLa
	Y181C	A	HeLa
	Y188C	A	HeLa
338	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	B	MT4
	K103N	B	HeLa
	K103N/Y181C	C	HeLa
	WTRVA	A	HeLa
	Y181C	B	HeLa
387	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	B	MT4
	K103N	A	HeLa
	K103N/Y181C	B	HeLa
	WTRVA	A	HeLa
	Y181C	B	HeLa
435	HIV-1	A	MT4
	NEV-R	B	MT4
	K103N	A	HeLa
	K103N/Y181C	C	HeLa
	WTRVA	A	HeLa
	Y181C	B	HeLa
448	HIV-1	A	MT4
	HIV-2	D	MT4
	NEV-R	A	MT4
	E138K	A	HeLa
	G190A	A	HeLa
	G190E	A	HeLa
	K101E	A	HeLa
	K103N	A	HeLa
	K103N/G190A	B	HeLa
	K103N/L1001	A	HeLa
	K103N/P225H	A	HeLa
	K103N/V1081	A	HeLa

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

567


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1424

		K103N/Y181C	B	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	453	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	C	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	C	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa

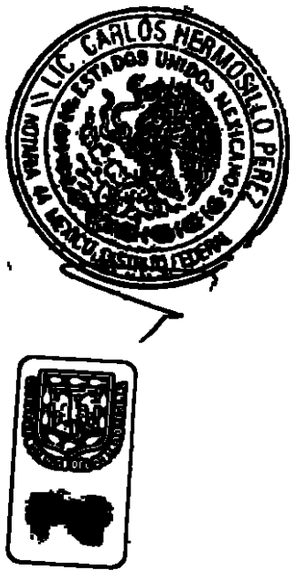
*A indica un IC_{50} de 10nM o menos

B indica un IC_{50} entre 11nM y 100nM

C indica un IC_{50} entre 101nM y 1,000nM

D indica un IC_{50} entre 1,000nM y 3,000nM

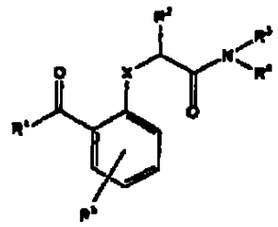
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

98 1425

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono, arilo de 6 a 14 atomos de carbono los cuales se pueden substituir opcionalmente con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y

LIC. MANUEL M SOTO
Perito T
MALES – ESPAÑA

569


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



AA22 1426

alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

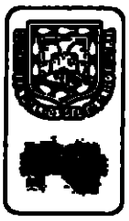
R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, hidroxi, heterociclo opcionalmente substituido con uno

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

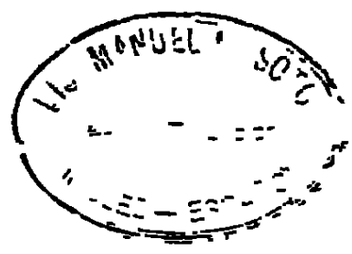
570





AA30 1427

o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, OR^{11}, y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloC_{2-6}alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-CN$ y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$, siempre que R^3 y R^4 no puedan ser ambos hidrógeno o hidroxi,



571





1428

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 atomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

2 Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación I, en donde X es

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES—ESPAÑOL

5 573


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



APSC 1429

O, R^1 arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, -CN, $-SR^5$, $-S(O)R^6$ o heterociclo, substituido opcionalmente con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, -CN, y $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$, R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con halógeno R^7 es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, -NH o heterociclo R es hidrogeno R es hidrogeno o alquilo de 1 a 8 atomos de carbono R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, halogeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $hidroxiC_{1-8}alquilo$, -CN, -NO, $-C(O)NH$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con mas

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

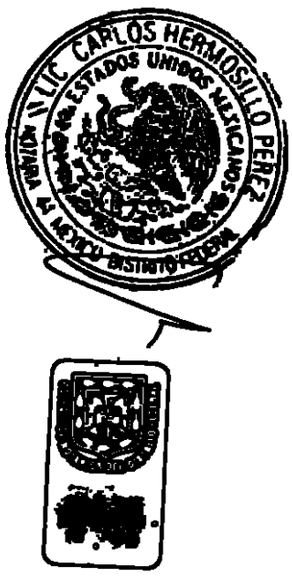


1433 1430

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono, R^{10} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, R^{11} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con $-SO_2NR^8R^9$, R^5 es halógeno o $-NO_2$, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

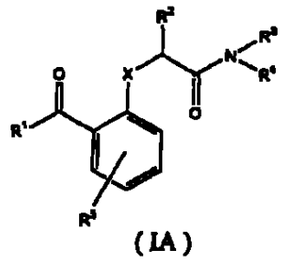
3 Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2 , en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y -CN, R^2 y R^3 son hidrogeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, en donde R^7 es $-NH_2$, y R^5 es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

574



1434 1431

6 Un compuesto de la formula (IA)



(IA)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, arilo y heterociclo y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES-ESPAÑOL

575


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 74
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4935 1432

consiste de hidroxi, halogeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 atomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$,

INGLES

576


LIC. CARLOS HERMOSILLO BEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA DE MEXICO-DISTRITO FEDERAL



AA36 1433

$-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterociclo, C_{3-6}alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 atomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$,

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, $NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1434

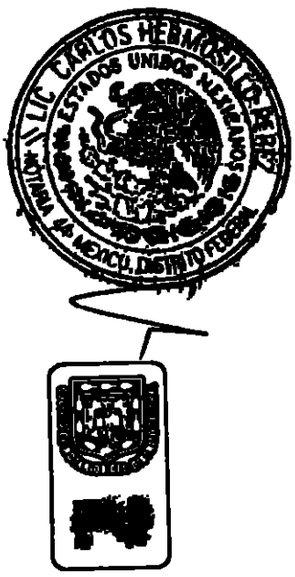
consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

5 Un compuesto de la formula (IA) de conformidad con la reivindicación 4, en donde X es O, R^1 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, arilo, y heterociclo y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, R^2 y R^3 son hidrogeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

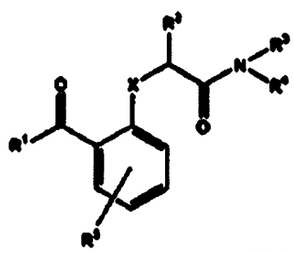
LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO Y RUIZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1435

$-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, heterociclo, C_{2-6}alquenilo, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con oxo; y R^5 es halógeno; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula (IB):



(IB)

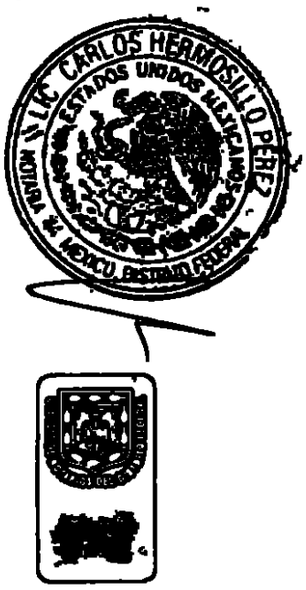
en donde:

X es C, O, o N;

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un

LIC. MANUEL M. SOTO
Perit Traductor
INGLES — ESPAÑOL

579


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA No.
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1436
AA39

substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo y alquinilo de 2 a 6 atomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

580





1437

halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, $-SR^{10}N(R^{10})_2$,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

7 Un compuesto de la fórmula (IB) de conformidad con la reivindicación 6, en donde X es O, R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, y $-CN$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrogeno, R^4 es heterociclo, y R^5

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

581

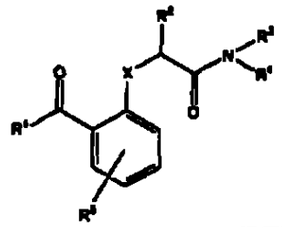

LIC. CARLOS HERMOSILLO Y BERG
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1438

es halógeno, o un derivado farmaceuticamente aceptable del mismo

8 Un compuesto de la fórmula (IC)



(IC)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, -CN, $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$ y heterociclo,

R^2 es hidrógeno, halogeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

582


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
AV. MADERO, DISTRITO FEDERAL



1439

grupo que consiste de hidroxi, halogeno, CF$_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-$_{1-8}$alquilo, -CN, -NO$_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, heterocicloC$_1$-$_8$alquilo, -C(O)NH$_2$, -S(O)R^7, -S(O)$_2$R^7, -C(O)R^7, -NS(O)$_2$R^7, -S(O)$_2$NR^{8}R^9, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -C(O)NR^{11}, -C(O)OR^{11}, -NR^{11}, -NC(O)R^{11}, heterocicloC$_2$-$_6$alquenilo, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y C(O)OR^{11}, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con -C(O)R^{11},

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono y heterociclo, -NH$_2$, o heterociclo,

R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

583


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL



1440

hidrogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 atomos de carbono, heterociclo y C_{3-6}cicloalquilo,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halogeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

9 Un compuesto de la fórmula (IC) de conformidad con la reivindicacion 8, en donde X es O, R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con -CN, R^2 y R^3 son hidrogeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

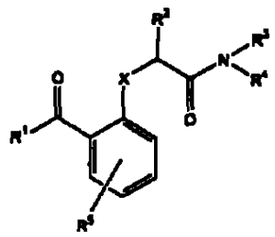

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEÑA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1441

de alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-SO_2NHR^{11}$, $-OR^{11}$, y heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, y R^5 es halogeno, o un derivado del mismo farmaceuticamente aceptable

Un compuesto de la formula (ID)



(ID)

en donde

X es C, O, o N,

R^1 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, -CN, $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$ y heterociclo,

LUIS MANUEL [illegible] SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

385





1442
1945

R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son independientemente hidrogeno, hidroxi, heterociclo opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o R^3 y R^4 juntos con el átomo de nitrogeno al cual los mismos estan unidos forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14 átomos de carbono, los cuales se pueden substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$, siempre que R^3 y R^4 no puedan ser hidrógeno o hidroxi,

R^{10} es alquilo de 1 a 8 atomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

586





1443

consiste de oxo, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmaceuticamente aceptable del mismo

11 Un compuesto de la fórmula (IC) de conformidad con la reivindicacion 10, en donde X es O, R^1 es heterociclo, R^2 y R^3 son hidrogeno, R^4 es heterociclo, y R^5 es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

12 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6, 8, o 10, en donde X es O

13 Un compuesto de la fórmula (II)

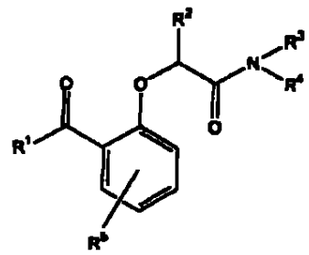
LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

587





1444



(II)

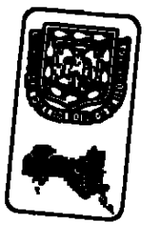
en donde

R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede estar opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, arilo,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

588


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1445

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^2 es hidrogeno, halogeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 y R^4 forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$,

siempre que cuando X es O, y R^1 sea arilo de 6 a 14 átomos de carbono no substituido, entonces R^3R^4 esté substituido

LIC MANUEL ... C.P.
Perito Traductor
INGLES – FSP ...


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



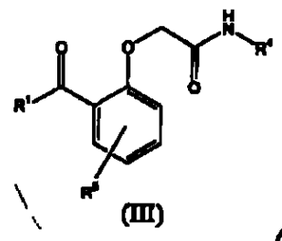
1446

R^3 es hidrogeno, halogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmaceuticamente aceptable del mismo

14 Un compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 13, en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual se substituye con halógeno, R^2 es hidrógeno, R^3 y R^4 forman un heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con arilo de 6 a 14 átomos de carbono, el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NO_2$, y R^5 es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

15 Un compuesto de la fórmula (III)



(III)

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

390


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



AASO 1447

en donde

R es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede estar opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, C_{3-6}cicloalquilC_{2-6}alquenilo, C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo y heterociclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CN$, C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo y heterociclo,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más

LIC. MANUEL M. LUCIO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

391


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 15 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1451/1448

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterociclo,

R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclo, $-NH_2$, o heterociclo,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxiC_{1-8}alquilo, $-CN$, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC$_{1-8}$alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloC$_{2-6}$alquenilo, heterociclo el cual se puede

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

392


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 DEL D.F.



4452
1449

substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN y heterociclo, opcionalmente substituido con $-C(O)R^{11}$,

R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono,

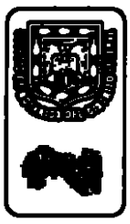
R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$ y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo

Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

593


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1453/1450

que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que

(a) cuando R^3 es H y R^4 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con OR^{11} en donde R^{11} es NR^8R^9 en donde R^8 y R^9 son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, entonces R^1 no puede ser substituido en la posición para, y

(b) cuando R^3 es H y R^4 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono no substituido, entonces R^1 no puede ser 3-piridilo o ciclopentilo, y

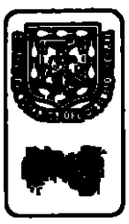
(c) R^1 y R^4 ambos no pueden ser no substituidos

16 Un compuesto de la fórmula (III) de conformidad con la reivindicación 15, en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

594


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 49 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



de carbono, -CN, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, o heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, y $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$, R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con halogeno, R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-NH_2$, o heterociclo, R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$ y $-SR^{10}N(R^{10})_2$, o arilo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $hidroxiC_{1-8}alquilo$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^8 y R^9 son los mismos o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo de 1 a 8

LIC MANUEL ... SC...
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

595


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



AA55 1452

átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, y C_{3-6}cicloalquilo, R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^{11} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con $-S(O)_2NR^8R^9$, y R^5 es halógeno o $-NO_2$, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

17 Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 15 o 16 en donde R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, y $-CN$, R^3 es hidrogeno, R^4 es arilo de 6 a 14 atomos de carbono con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, $-CN$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, R^7 es $-NH_2$, R^5 es halógeno o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

18 Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de

2-[2-(1-benzotiofen-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxi]-N-fenilacetamida,

596



1456/1453

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(4-morfolinil)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)fenil]-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonil]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)fenil]acetamida,

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1454

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxo-lambda~6~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-hidroxietil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(1-hidroxietil)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

598


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1458/1455

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(4-morfolinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

LC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

599


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
DISTRITO FEDERAL



1459/1456

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(4-morfolinil)propoxi]fenil}acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]-N-(4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-{2-metil-4-[3-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)propoxi]fenil}acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(2-tienilcarbonil)fenoxi]acetamida,

2-[2-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxi]-N-fenilacetamida,

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-fenilacetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perto Traductor
INGLES – ESPAÑOL

600


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1457
A460

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(2-furoil)fenoxi]-N-(1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-furoil)fenoxi]-N-(2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-tienilcarbonil)fenoxi]-N-[4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-tienilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-{4-cloro-2-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]fenoxi}-N-fenilacetamida,

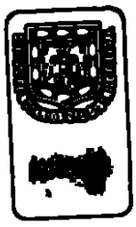
2-(4-cloro-2-{[5-(2-piridinil)-2-tienil]carbonil}fenoxi)-N-fenilacetamida,

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-(1H-indazol-5-il)acetamida,

Per . Traduc
INGLES – E

601


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1461
1458

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-piridinilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[2-(2-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

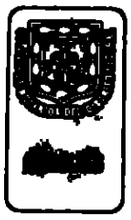
2-[2-(4-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[2-(2-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Pento Traductor
INGLES – ESPAÑOL

602


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1459
1462

2-{4-cloro-2-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-fluorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-clorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-clorobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-{4-cloro-2-[(4-ciano-2-tienil)carbonil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

Perito Traductor


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



1463/1460

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(4-ciano-2-tienil)carbonil]fenoxi}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[2-(3-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[2-(3-bromobenzoil)-4-clorofenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

604


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 34 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



A64 1461

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-piridinilcarbonil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]fenoxi}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-{2-metil-4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

LIC MANUEL F. SOTO
Perito Traductor
INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4465/1462

N-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)acetamida,

2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}fenoxi)-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-il)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida,

N-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPANOL

606


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 41
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

AA65/1463

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}fenoxi)-acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi]acetamida,

2-(2-benzoil-4-clorofenoxi)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-(2-ciclopentiletinil)benzoil]fenoxi}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-(2-feniletinil)benzoil]fenoxi}acetamida,




LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1467
1464

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-indazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-(1,2-benzisotiazol-5-il)-2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etanona,

2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

608


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



4469
1465

2-[4-cloro-2-(3-etinilbenzoil)fenoxi]-N-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]acetamida,

2-{2-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-4-clorofenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-{2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-clorofenoxi}-N-(5-metil-1H-benzimidazol-6-il)acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetamida,

N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-(4-cloro-2-{3-[(trifluorometil)sulfonil]benzoil}fenoxi)-acetamida,


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1469
1466

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]acetamida,

2-[4-cloro-2-(3,5-difluorobenzoil)fenoxi]-N-{4-[(3-hidroxipropil)sulfonil]-2-metilfenil}acetamida,

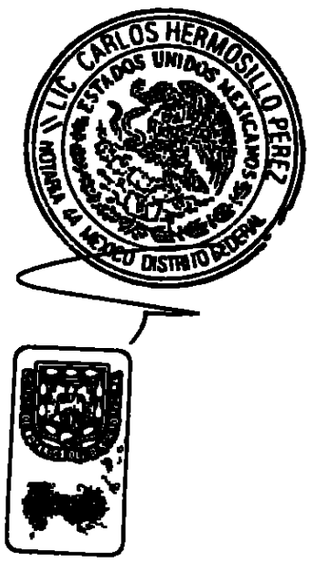
2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(2-metil-4-{3-[(metilamino)sulfonil]propoxi}fenil)acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(4-{3-[(dimetilamino)sulfonil]propoxi}-2-metilfenil)acetamida,

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-clorofenoxi}acetamida,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

610


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
NOTARIA 41
MEXICO DISTRITO FEDERAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1467

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida,

2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}-N-(2-metil-4-[(E)-4-(1-pirrolidinil)-1-butenil]fenil}acetamida,

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

19 Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cianobenzoil)fenoxi] acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil] acetamida, y N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluometil)benzoil]fenoxi}acetamida

20 Un metodo de tratamiento de una infección virica en un mamifero que comprende la

Para Traducir INGLES


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL



administracion a dicho mamifero de una cantidad antiviricamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19

21 El método de conformidad con la reivindicacion 20, en donde la infeccion virica es una infección por VIH

22 Un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, que comprende administrar a un mamifero una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19

23 Un metodo para prevenir la infección por VIH, o tratar la infeccion por VIH, que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

612


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO DISTRITO FEDERAL



1469

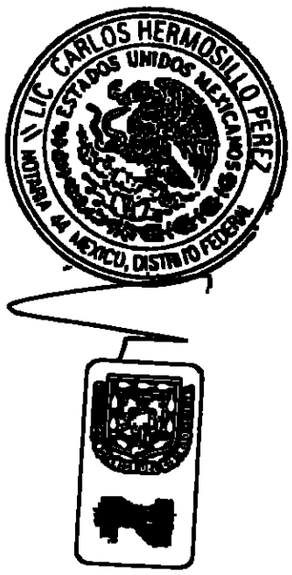
24 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH

25 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica

26 El uso de conformidad con la reivindicación 25, en donde la infección vírica es una infeccion por VIH

27 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, junto con un portador farmacéuticamente aceptable

LIC MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

4473/1470

28 Una composicion farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, en la forma de una tableta o cápsula

29 Una composicion farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, en la forma de un liquido

30 Un compuesto seleccionado del grupo que consiste del compuesto numero 7,3, 33, 36, 38, 44, 45, 49, 51, 52, 61, 65, 66, 71, 75, 76, 111, 112, 115, 118, 119, 128, 129, 171, 172, 191, 192, 199, 200, 206, 207, 224, 225, 232, 233, 235, 236, 246, 247, 253, 254, 255, 256, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 288, 289, 290, 409, 412, 428, 430, 431, y 433

LIC MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

614

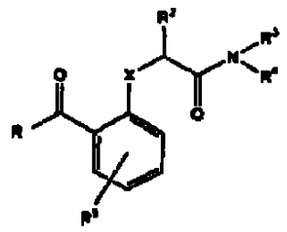

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44
MEXICO, DISTRITO FEDERAL



1471
1474

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención incluye los compuestos de benzofenona (I) los cuales son utiles en el

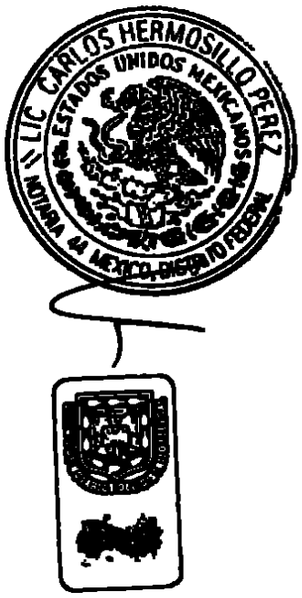


(I)

tratamiento de infecciones por VIH

Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

615


LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

1472

$22 - VEINTIDOS US DOLARES

IMPUESTO DE TIMBRE

Y DERECHOS CONSULARES

No 2555 /3194 Fecha 21/NOVIEMBRE/2000

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MEXICO

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aqui por

CARLOS HERMOSILLO PEREZ/NP 44, D F

1473
1495

----- CARLOS HERMOSILLO PERFZ, notario cuarenta y cuatro del Distrito Federal, C E R T I F I C A que la presente copia fotostática que consta de seiscientas seis fojas, es fiel reproducción de su original, que tuvo a la vista y con el cual la cotejó, habiéndose anotado el día de hoy, en el libro de registro de cotejos, con el número TRES MIL NOVECIENTOS SESENTA Y SEIS ----------

----- México, Distrito Federal, a veinticuatro de octubre de dos mil ----------

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

516

El suscrito LIC MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ perito traductor INGLES-ESPAÑOL, certifica que la anterior es una traduccion fiel y correcta al idioma Español del documento adjunto

Mexico, D F a 18 de Octubre de 2000.

LIC MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ

LIC. MANUEL M SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

612x0 4/00p
Pvc
3517/00
4476
0065946
1474

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules

Signed Andrea Craig

Dated 17 August 2000

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)

The Patent Office

1977 1475

1/77

04 SEP 1999

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1	Your Reference	HKQ/PU3517
2	Patent application number *(The Patent office will fill in this part)*	9920872.0
3	Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, G
	Patents ADP number *(if you know it)*	07358700 02
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation	
4	Title of the invention	BENZOPHENONES AS INHIBITORS OF REVERSE TRANSCRIPTASE
5	Name of your agent *(if you know one)*	HELEN K. QUILLIN (SEE CONTINUATION SHEET)
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*	GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB
	Patents ADP number *(if you know it)*	6470579001

6	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number	Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of Filing (day / month / year)

7	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8	Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? *(Answer 'yes' if:* *a) any applicant named in part 3 is not an inventor or* *b) there is an inventor who is not named as an applicant, or* *c) any named applicant is a corporate body.*	YES

Patents Form 1/77

See note (d))

9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form
Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1
Description	291
Claim(s)	20
Abstract	1
Drawing(s)	-

10 If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority Documents	
Translations of priority documents	
Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
Request for preliminary examination and search *(Patent Form 9/77)*	
Request for substantive examination *(Patent Form 10/77)*	
Any other documents *(please specify)*	

11 I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature HELEN K. QUILLIN Date 2 SEPTEMBER 1999
AGENT FOR THE APPLICANTS

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Fiona Longstaff

0181-966 8134

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission form the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) *Notes*

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form*

If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

1478
1476

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I DOLTON
Hugh B DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona MacLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M.H LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

BENZOPHENONES AS INHIBITORS OF REVERSE TRANSCRIPTASE

Background of the Invention

The human immunodeficiency virus ("HIV") is the causative agent for acquired immunodeficiency syndrome ("AIDS"), a disease characterized by the destruction of the immune system, particularly of $CD4^+$ T-cells, with attendant susceptibility to opportunistic infections, and its precursor AIDS-related complex ("ARC"), a syndrome characterized by symptoms such as persistent generalized lymphadenopathy, fever and weight loss HIV is a retrovirus, the conversion of its RNA to DNA is accomplished through the action of the enzyme reverse transcriptase. Compounds that inhibit the function of reverse transcriptase inhibit replication of HIV in infected cells Such compounds are useful in the prevention or treatment of HIV infection in humans

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), in addition to the nucleoside reverse transcriptase inhibitors gained a definitve place in the treament of HIV-1 infections The NNRTIs interact with a specific site of HIV-1 reverse transcriptase that is closely associated with, but distinct from, the NRTI binding site. NNRTIs, however, are notorius for rapidly eliciting resistance due to mutations of the amino acids surrounding the NNRTI-binding site (E. De Clercq, *Il Famaco* 54, 26-45, 1999) Failure of long-term efficacy of NNRTIs is often associated with the emergence of drug-resistant virus strains (J Balzarini, *Biochemical Pharmacology*, Vol 58, 1-27, 1999) Moreover, the mutations that appear in the reverse transcriptase enzyme frequently result in a decreased sensitivity to other reverse transcriptase inhibitors, which results in cross-resistance.

JP 59181246 disclosed certain benzophenones useful as anticancer agents Certain benzophenone derivatives as inhibitors of HIV-1 reverse transriptase were disclosed in Wyatt et al (J Med Chem. 38 1657-1665, 1995) However, these compounds were primarily active against wild-type HIV-1 reverse transcriptase, rapidly induced resistant virus, and were inactive against a common resistant strain.

We have now discovered that the compounds of the present invention are useful as inhibitors of both wild type and mutant variants of HIV reverse transcriptase.

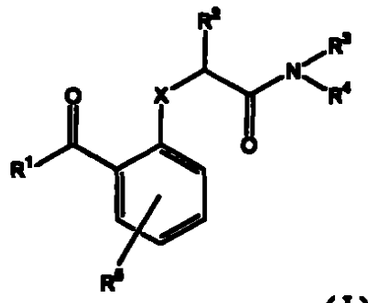
Brief Description of the Invention

A first aspect of the invention features compounds of formula I, IA, IB, IC, ID, II, and III These compounds are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase, particularly its resistant varieties, the prevention of infection by HIV, the treatment of infection by HIV and in the treatment of AIDS and/or ARC, either as compounds, pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical composition ingredients A second aspect of the invention features methods of treating AIDS, methods of preventing infection by HIV, and methods of treating infection by HIV as monotherapy or in combination with other antivirals, anti-infectives, immunomodulators, antibiotics or vaccines. A third aspect of the invention features pharmaceutical compositions comprising the above-mentioned compounds and which are suitable for the prevention or treatment of HIV infection. A fourth aspect of the invention features processes for making the above-mentioned compounds

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to compounds of formula I, IA, IB, IC, ID, II,and III, combinations thereof, or pharmaceutcially acceptable salts thereof, in the inhibition of HIV reverse transcriptase and its resistant varieties, the prevention or treatment of infection by HIV and in the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

The present invention features compounds of formula (I)



(I)

wherein.

X is C, O, or N,

R^1 is C_{1-8}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle, or heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle;

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle; $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 are independently hydrogen, hydroxy, heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, OR^{11} and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$, provided that R^3 and R^4 cannot both be hydrogen or hydroxy,

$R^8$and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

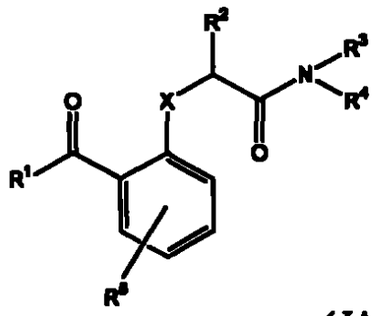
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferred compounds of formula (I) are those wherein X is O

More preferred compounds of formula (I) are those wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, or heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, and C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl, R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with halogen, R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-NH_2$, or heterocycle, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen or C_{1-8} alkyl, R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, and heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl, $R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl, R^{10} is C_{1-8}alkyl, R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with $-SO_2NR^8R^9$, and R^5 is halogen or $-NO_2$,

Most preferred compounds of formula (I) are those wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, and -CN, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, wherein R^7 is $-NH_2$, and R^5 is halogen.

In another aspect of the present invention compounds of formula (IA) are disclosed



(IA)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $-C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$,

$R^8$and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

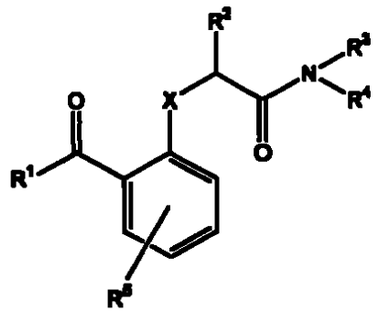
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Preferred compounds of formula (IA) are compounds wherein X is O

More preferred compounds of formula (IA) are compounds wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, and heterocycle which may be optionally substitued with oxo, and R^5 is halogen.

In a further aspect of the present invention there is provided compounds of formula (IB)



(IB)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

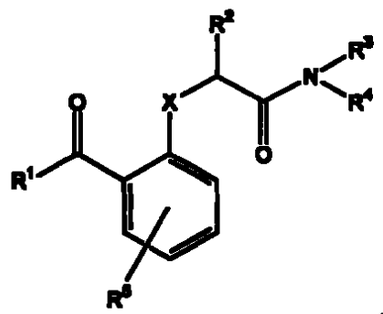
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferred compounds of formula (IB) are those wherein X is O

More preferred compounds of formula (IB) are those wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, and -CN, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, R^4 is heterocycle, and R^5 is halogen.

In another aspect of the present invention there is provided compounds of formula (IC)



(IC)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $-C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$,

R^7 is C_{1-6} alkyl, optionally subsituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

$R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

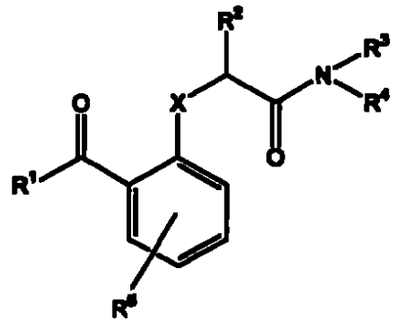
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferred compounds of formula (IC) are those wherein X is O

More preferred compounds of formula (IC) are those wherein X is O, R^1 is heterocycle, optionally substituted with -CN, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, and heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, and R^5 is halogen

The present invention also features compounds of formula (ID)



(ID)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 are independently hydrogen, hydroxy, heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$, and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$, provided that R^3 and R^4 cannot both be hydrogen or hydroxy,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

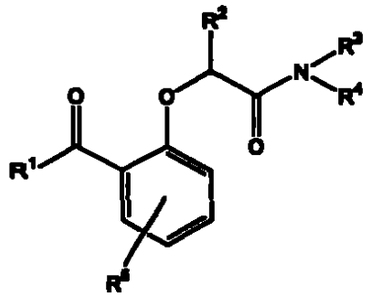
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferred compounds of formula (ID are those wherein X is O

More preferred compounds of formula (ID) are those wherein X is O, R^1 is heterocycle, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is heterocycle, and R^5 is halogen.

In a further aspect of the present invention there is provided compounds of formula (II)



(II)

wherein

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$,

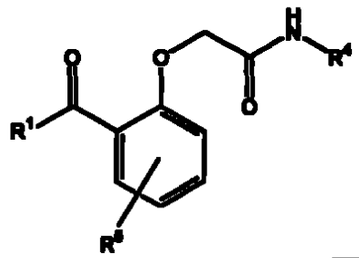
provided that when X is O, and R^1 is unsubstituted C_{6-14}aryl, then R^3R^4 is substituted.

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferred compounds of formula (II) are those wherein R^1 is C_{6-14}aryl which is substituted with halogen, R^2 is hydrogen, R^3 and R^4 form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$, and R^5 is halogen.

A further aspect of the present invention features compounds of formula (III)



(III)

wherein

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$,

-S(O)R^7, -S(O)$_2R^7$, -C(O)R^7, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle; or heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, -CF_3, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-6} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, -NH_2, or heterocycle,

R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, -OR^{11} and -$SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, -CF_3, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, -NO_2, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, -C(O)NH_2, -S(O)R^7, -S(O)$_2R^7$, -C(O)R^7, -NS(O)$_2R^7$, -S(O)$_2NR^8R^9$, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -C(O)NR^{11}, -C(O)OR^{11}, -NR^{11}, -NC(O)R^{11}, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and -C(O)OR^{11}, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with -C(O)R^{11},

$R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, -SO_2, -S(O)$_2NR^8R^9$, -NR^8R^9 and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

provided that

(a) when R^4 is C_{6-14}aryl substituted with OR^{11} wherein R^{11} is NR^8R^9 wherein R^8 and R^9 are C_{1-8}alkyl, and R^1 is C_{6-14}aryl, then R^1 cannot be substituted in the para position, and

(b) when R^3 is H and R^4 is unsubsituted C_{6-14}aryl, then R^1 cannot be 3-pyridyl or cyclopentyl, and

(c) R^1 and R^4 cannot both be unsubstituted

Preferred compounds of formula (III) are those wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, or heterocycle, optionally substituted with one or more subsitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, and C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl, R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with halogen, R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally subsituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-NH_2$, or heterocycle, R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl, $R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl, R^{10} is C_{1-8}alkyl, R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with $-S(O)_2NR^8R^9$, and R^5 is halogen or $-NO_2$

More preferred compounds of formula (III) are those wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, and -CN, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, wherein R^7 is $-NH_2$, and R^5 is halogen.

Preferred compounds of the present invention include

2-[2-(1-benzothiophen-2-ylcarbonyl)-4-chlorophenoxy]-N-phenylacetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[(1,3-thiazol-2-ylamino)sulfonyl]phenyl}acetamide;

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]acetamide;

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda~6~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-hydroxyethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-hydroxyethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(4-morpholinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-(1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(4-morpholinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[2-(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)-4-chlorophenoxy]-N-phenylacetamide

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-phenylacetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]acetamide
2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-furoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]phenoxy}-N-phenylacetamide,

A87
1485

2-(4-chloro-2-{[5-(2-pyridinyl)-2-thienyl]carbonyl}phenoxy)-N-phenylacetamide,

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-pyridinylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(2-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(4-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[2-(2-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(5-methyl-3-isoxazolyl)carbonyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(4-cyano-2-thienyl)carbonyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[(4-cyano-2-thienyl)carbonyl]phenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(3-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[2-(3-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-methylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-pyridinylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbonyl]phenoxy}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide

N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide

2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzoyl}phenoxy)-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-(2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)acetamide

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzoyl}phenoxy)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-(2-cyclopentylethynyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-(2-phenylethynyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-(1,2-benzisothiazol-5-yl)-2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-1-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-ethanone

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-{4-[3-(aminosulfonyl)propoxy]-2-methylphenyl}-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{2-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-4-chlorophenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide;

2-{2-[(5-bromo-3-pyridinyl)carbonyl]-4-chlorophenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(6-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)acetamide,
N-{4-[3-(aminosulfonyl)propoxy]-2-methylphenyl}-2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzoyl}phenoxy)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-{4-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-2-methylphenyl}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(2-methyl-4-{3-[(methylamino)sulfonyl]propoxy}phenyl)acetamide;

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(4-{3-[(dimethylamino)sulfonyl]propoxy}-2-methylphenyl)acetamide;

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{2-[(5-bromo-3-pyridinyl)carbonyl]-4-chlorophenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-{2-methyl-4-[(E)-4-(1-pyrrolidinyl)-1-butenyl]phenyl}acetamide

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof

Compounds of the present invention that are advantageous are those wherein R^1 is C_{6-14} aryl substituted in the meta position, particularly with halogen and wherein R^3 is hydrogen and R^4 is C_{6-14}aryl substituted with C_{1-8}alkyl, in particular methyl, in addition to one or more other substituents as defined above.

The term "alkyl", alone or in combination with any other term, refers to a straight-chain or branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon radical containing the specified number of carbon atoms Examples of alkyl radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, n-hexyl and the like

The term "alkenyl," alone or in combination with any other term, refers to a straight-chain or branched-chain alkyl group with at least one carbon-carbon double bond. Examples of alkenyl radicals include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutyenyl, pentenyl, hexenyl, hexadienyl and the like.

The term "alkynyl" refers to hydrocarbon groups of either a straight or branched configuration with one or more carbon-carbon triple bonds which may occur in any stable point along the chain, such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and the like

The term "alkoxy" refers to an alkyl ether radical, wherein the term "alkyl" is defined above Examples of suitable alkyl ether radicals include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy and the like

The term "aryl," alone or in combination with any other term, refers to a carbocyclic aromatic radical (such as phenyl or naphthyl) containing the specified number of carbon atoms, preferably from 6-14 carbon atoms, and more preferably from 6-10 carbon atoms Examples of aryl radicals include, but are not limited to phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, azulenyl, fluorenyl, anthracenyl and the like

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, refers to a 3-to 7- membered monocyclic heterocyclic ring or 8-to 11- membered bicyclic heterocyclic ring which is

either saturated, partially saturated or unsaturated, and which may be optionally benzofused if monocyclic Each heterocycle consists of one or more carbon atoms and from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any carbon or heteroatom which results in the creation of a stable structure Preferred heterocycles include 5-7 membered monocyclic heterocycles and 8-10 membered bicyclic heterocycles. Examples of such groups include imidazolyl, imidazolinoyl, imidazolidinyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, indazolyl, indazolinolyl, perhydropyridazyl, pyridazyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, quinoxolyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, furyl, thienyl, triazolyl, thiazolyl, carbolinyl, tetrazolyl, thiazolidinyl, benzofuranoyl, thiamorpholinyl sulfone, oxazolyl, benzoxazolyl, oxopiperidinyl, oxopyrrolidinyl, oxoazepinyl, azepinyl, isoxozolyl, isothiazolyl, furazanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, thiadiazoyl, dioxolyl, dioxinyl, oxathiolyl, benzodioxolyl, dithiolyl, thiophenyl, tetrahydrothiophenyl, sulfolanyl, dioxanyl, dioxolanyl, tetahydrofurodihydrofuranyl, tetrahydropyranodihydrofuranyl, dihydropyranyl, tetradyrofurofuranyl and tetrahydropyranofuranyl.

Preferred heterocycles include imidazolidinyl, indazolyl, pyrrolidinyl, thiamorpholinyl, thiophenyl, furyl, benzofuranyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, indolinolyl, benzthiazolyl, pyridinolyl, quinolinoyl, and benzothiophenyl

The term "halogen" refers to a radical of fluorine, chlorine, bromine or iodine

The term "pharmaceutically effective amount" refers to an amount effective in treating a virus infection, for example an HIV infection, in a patient either as monotherapy or in combination with other agents. The term "treating" as used herein refers to the alleviation of symptoms of a particular disorder in a patient, or the improvement of an ascertainable measurement associated with a particular disorder, and may include the suppression of symptom recurrance in an asymptomatic patient such as a patient in whom a viral

infection has become latent The term "prophylactically effective amount" refers to an amount effective in preventing a virus infection, for example an HIV infection, or preventing the occurrence of symptoms of such an infection, in a patient. As used herein, the term "patient" refers to a mammal, including a human

The term "pharmaceutically acceptable carrier or adjuvant" refers to a carrier or adjuvant that may be administered to a patient, together with a compound of this invention, and which does not destroy the pharmacological activity thereof and is nontoxic when administered in doses sufficient to deliver a therapeutic amount of the antiviral agent.

As used herein, the compounds according to the invention are defined to include pharmaceutically acceptable derivatives thereof A "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester, or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof Particularly favored derivatives and prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a mammal (e g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e g , the brain or lymphatic system) relative to the parent species

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to the invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycollic, lactic, salicyclic, succinic, toluene-p-sulfonic, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, ethanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfonic and benzenesulfonic acids Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e g sodium), alkaline earth metal (e g , magnesium), ammonium and N-W+4 (wherein W is C_{1-4} alkyl) Physiologically acceptable salts of a hydrogen atom or an amino group include salts or organic carboxylic acids such as acetic, lactic, tartaric, malic, isethionic, lactobionic and succinic acids, organic sulfonic acids such as methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic and p-toluenesulfonic acids and inorganic acids such as hydrochloric, sulfuric, phosphoric and sulfamic acids. Physiologically acceptable salts of a compound with a hydroxy group include the anion of said compound in combination with a suitable cation such as Na^+, NH_4^+, and NW_4^+ (wherein W is a C_{1-4}alkyl group)

Esters of the compounds according to the invention are independently selected from the following groups (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted by, for example, halogen, C_{1-4}alkyl, or C_{1-4}alkoxy or amino), (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl), (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl), (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C_{1-20} alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C_{6-24})acyl glycerol.

In such esters, unless otherwise specified, any alkyl moiety present advantageously contains from 1 to 18 carbon atoms, particularly from 1 to 6 carbon atoms, more particularly from 1 to 4 carbon atoms, Any cycloalkyl moiety present in such esters advantageously contains from 3 to 6 carbon atoms Any aryl moiety present in such esters advantageously comprises a phenyl group

Any reference to any of the above compounds also includes a reference to a pharmaceutically acceptable salts thereof

In a further aspect of the invention there are provided the compounds according to the invention for use in medical therapy particularly for the treatment or prophylaxis of viral infections such as an HIV infection. Compounds according to the invention have been shown to be active against HIV infections, although these compounds may be active against HBV infections as well

The compounds according to the invention are particularly suited to the treatment or prophylaxis of HIV infections and associated conditions Reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established infections, symptoms, and associated clinical conditions such as AIDS related complex (ARC), Kaposi's sarcoma, and AIDS dementia.

According to a particular embodiment of the present invetion, there is provided a method of treatment of HIV mutant viruses that exhibit NNRTI drug resistance by administering a thereapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof to a mammal, in particular a human. In particular, the compounds of the present invention may be used to treat wild-type HIV-1 as well as several resistance mutations, for example, K103N, L1001, or Y181C

According to another aspect, the present invention provides a method for the treatment or prevention of the symptoms or effects of a viral infection in an infected animal, for example, a mammal including a human, which comprises treating said animal with a therapeutically effective amount of a compound according to the invention. According to a particular embodiment of this aspect of the invention, the viral infection is a retorviral infection, in particular an HIV infection. A further aspect of the invention includes a method for the treatment or prevention of the symptoms or effects of an HBV infection.

The compounds according to the invention may also be used in adjuvant therapy in the treatment of HIV infections or HIV-associated symptoms or effects, for example Kaposi's sarcoma.

The present invention further provides a method for the treatment of a clinical condition in an animal, for example, a mammal including a human which clinical condition includes those which have been discussed in the introduction hereinbefore, which comprises treating said animal with a therapeutically effective amount of a compound according to the invention. The present invention also includes a method for the treatment or prophylaxis of any of the aforementioned infections or conditions

In yet a further aspect, the present invention provides the use of a compound according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of any of the above mentioned viral infections or conditions

The above compounds according to the invention and their pharmaceutically acceptable derivatives may be employed in combination with other therapeutic agents for the treatment of the above infections or conditions. Combination therapies according to the present invention comprise the administration of at least one compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and at least one other pharmaceutically active ingredient. The active ingredient(s) and pharmaceutically active agents may be administered simultaneously in either the same or different pharmaceutical formulations or sequentially in any order The amounts of the active ingredient(s) and pharmaceutically active agent(s) and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired combined therapeutic effect. Preferably the combination therapy involves the administration of one compound according to the invention and one of the agents mentioned herein below

Examples of such further therapeutic agents include agents that are effective for the treatment of viral infections or associated conditions such as (1 alpha, 2 beta, 3 alpha)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyclobutyl]guanine [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanine), acyclic nucleosides (e g acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir), acyclic nucleoside phosphonates (e g (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine (HPMPC), PMEA, ribonucleotide reductase inhibitors such as 2-acetylpyridine 5-[(2-chloroanilino)thiocarbonyl) thiocarbonohydrazone, 3'azido-3'-deoxythymidine, other

2',3'-dideoxynucleosides such as 2',3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxyadenosine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-didehydrothymidine, protease inhibitors such as indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, oxathiolane nucleoside analogues such as (-)-cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane 5-yl)-cytosine (lamivudine) or cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-5-fluorocytosine (FTC), 3'-deoxy-3'-fluorothymidine, 5-chloro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine, (-)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (abacavir), ribavirin, 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanine (H2G), tat inhibitors such as 7-chloro-5-(2-pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)one (Ro5-3335), 7-chloro-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amine (Ro24-7429), interferons such as α-interferon, renal excretion inhibitors such as probenecid, nucleoside transport inhibitors such as dipyridamole, pentoxifylline, N-acetylcysteine (NAC), Procysteine, α -trichosanthin, phosphonoformic acid, as well as immunomodulators such as interleukin II or thymosin, granulocyte macrophage colony stimulating factors, erythropoetin, soluble CD_4 and genetically engineered derivatives thereof, or other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) such as nevirapine (BI-RG-587), loviride (α -APA) and delavuridine (BHAP), and phosphonoformic acid, and 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ones NNRTIs such as (-)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one (L-743,726 or DMP-266), and quinoxaline NNRTIs such as isopropyl (2S)-7-fluoro-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)-quinoxalinecarboxylate (HBY1293)

The carrier(s) must be pharmaceutically acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof

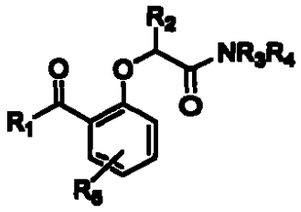
More preferably the combination therapy involves the administration of one of the above mentioned agents and a compound within one of the preferred or particularly preferred sub-groups within formulae (I) – (III) (including IA, IB, IC and ID) as described above Most preferably the combination therapy involves the joint use of one of the above named agents together with one of the compounds of the present invention specifically named herein.

The present invention further includes the use of a compound according to the invention in the manufacture of a medicament for simultaneous or sequential administration with at least one other therapeutic agent, such as those defined hereinbefore

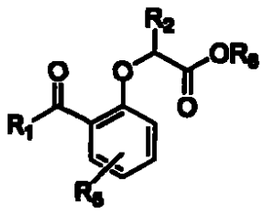
The compounds of the present invention may be synthesized by the following methods or by any method known in the art

The compounds of the present invention may be prepared according to representative Schemes I-XXV, which are presented below The compounds, which may be prepared according to these schemes, are not limited by the compounds contained in the schemes or by any particular substituents used in the schemes for illustrative purposes

Compounds of formula (I) wherein R_1 as hereinbefore defined, can be readily prepared from compounds of formula IV and V wherein R_1, R_2, R_3, R_4, and R_5 are as hereinbefore defined and R_6 is hydrogen, using suitable coupling conditions known in the art.



I



IV

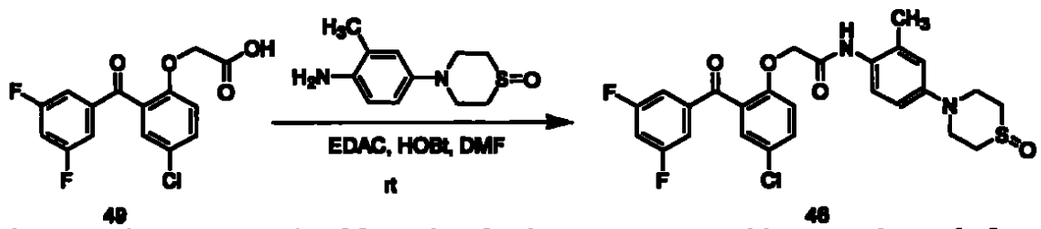


V

For example, compounds of formula IV can be allowed to react with compounds of formula V in the presence of a suitable dehydrating agent, such as a carbodiimide, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) for example, or more preferably 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) In addition, the presence of a suitable activating agent, such as 1-hydroxybenztriazole (HOBt), is usually required to promote efficient coupling of the carboxylic acid to the appropriate amine These reactions are typically carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile, tetrahydrofuran or more preferably N,N-dimethylformamide (DMF), at temperatures from

0 °C to 150 °C, most preferably at ambient temperatures For example, carboxylic acid **49** (Scheme I) is allowed to react with amine **399** in DMF and in the presence of EDAC and HOBt at ambient temperature to provide compound **46**

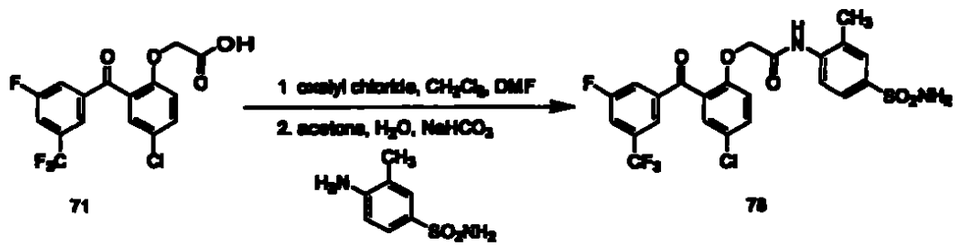
Scheme I



49 46

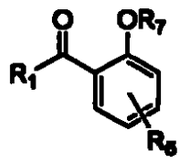
Alternatively, compounds of formula IV, wherein R_1, R_2, and R_5 are as hereinbefore defined, can first be converted to the corresponding acid chloride which is then allowed to react with compounds of formula V, wherein R_3 and R_4 are as hereinbefore defined, to afford compounds of (I) The preparation of the desired acid chloride can be accomplished by methods well-known in the art. The carboxylic acids can be allowed to react with a suitable dehydrating agent such as thionyl chloride or more preferably oxalyl chloride These reactions are typically performed in an aprotic solvent such as acetonitrile or pyridine or a chlorinated solvent such as chloroform or more preferably dichloromethane The corresponding acid chlorides are not typically isolated in pure form, but instead are allowed to react directly with compounds of formula V Most often, reactions of the acid chlorides are performed in an aprotic solvent such as acetonitrile or chloroform, or more preferably in acetone In addition, the presence of a compound capable of acting as a base such as triethylamine or pyridine, or more preferably sodium bicarbonate, is required in order to obtain sufficient yields of the coupling products When inorganic bases such as sodium bicarbonate are used, the addition of a small amount of water to the reaction mixture promotes an efficient coupling reaction. For example, carboxylic acid **71** (Scheme II) is allowed to react with oxalyl chloride in dichloromethane and in the presence of a catalytic amount of DMF to afford the corresponding acid chloride The acid chloride is then allowed to react with amine **466** in a mixture of acetone and water and in the presence of an excess of sodium bicarbonate to provide compound **78**

Scheme II

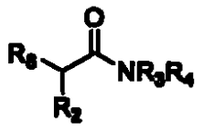


71 78

Lastly, compounds of formula I in which $R_1 - R_5$ are as hereinbefore defined, can be readily prepared by reaction of compounds of formula VI, wherein R_7 is hydrogen with compounds of formula VII wherein R_2, R_3 and R_4 are as hereinbefore defined, and R_8 is a suitable leaving group such as a halogen, preferably chlorine or bromine, or a methanesulfonate or para-toluenesulfonate ester



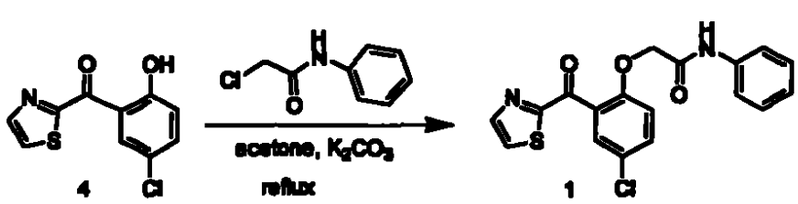
VI



VII

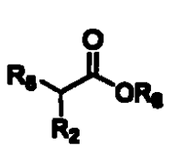
The alkylation of compounds of formula VI by compounds of formula VII are typically performed in an aprotic solvent such as acetonitrile, DMF or more preferably in acetone. In addition, the presence of a compound capable of acting as a base such as triethylamine, pyridine, or more preferably sodium carbonate, is usually required to promote efficient reaction Furthermore, the reactions are typically carried out at elevated temperatures in the range of 40-100 °C For example, phenol 4 (Scheme III) is allowed to react with 2'-chloroacetanilide in the presence of sodium carbonate in refluxing acetone to provide compound 1.

Scheme III



4 1

Compounds of formula IV, wherein R_1, R_2 and R_5 are as hereinbefore defined and R_6 is C_{1-6}alkyl, can be prepared by reaction of compounds of formula VI, wherein R_1 and R_5 are as hereinbefore defined, and R_7 is hydrogen, with those of formula VIII, wherein R_6 is C_{1-6}alkyl, R_2 is as hereinbefore defined, and R_8 is a suitable leaving group such as a

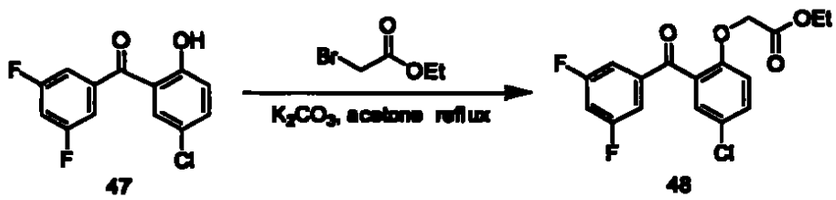


VIII

halogen, preferably chlorine or bromine, or a methanesulfonate or para-toluenesulfonate ester Typically, the reactions are performed in an aprotic solvent such as acetonitrile, DMF, or more preferably acetone, and temperatures ranging from 40 °C to 100 °C In addition, the presence of an excess of a base such as triethylamine, pyridine, or more preferably potassium carbonate, is usually required for efficient reaction For example, phenol 47 (Scheme IV) is allowed to react with ethyl bromoacetate in refluxing acetone and in the presence of potassium carbonate to afford ester 48.

Compounds of formula VII are either commercially available or can be prepared using literature methods that are known in the art

Scheme IV

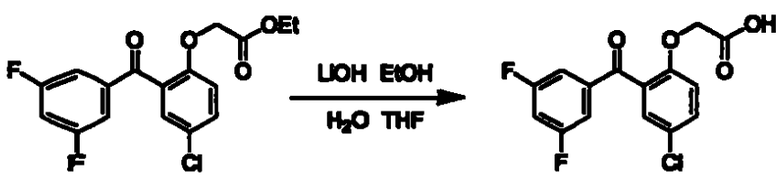


47 48

Compounds of formula IV, in which R_1, R_2 and R_5 are as hereinbefore defined and R_6 is hydrogen can be prepared from compounds of formula IV in which R_1, R_2 and R_5 are as hereinbefore defined and R_6 is C_{1-6}alkyl, by reaction with aqueous base or other suitable methods known in the art. A variety of inorganic bases can be used to affect the saponification of the esters of formula IV, such as sodium carbonate, sodium hydroxide or more preferably lithium hydroxide Typically, these reactions are performed in water in addition to a solvent that is miscible with water and is capable of dissolving the compounds of formula IV such as tetrahydrofuran, methyl alcohol or ethyl alcohol

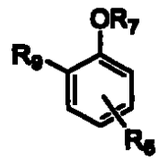
For example, ester 48 (Scheme V) is allowed to react with lithium hydroxide in a mixture of THF, water, and ethanol to afford carboxylic acid 49

Scheme V

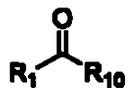


48 49

----Below are schemes showing the preparation of compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined, and R_7 is either hydrogen or methyl Compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl, can be prepared by reaction of compounds of formula IX, wherein R_5 is as hereinbefore defined, and R_7 is methyl with those of formula X, wherein R_1 and R_{10} are as hereinbefore defined, with the further stipulation that these groups are chemically compatible with the reaction conditions, R_7 is methyl, R_9 is a halogen, preferably bromine or iodine, and R_{10} is N,O-



IX

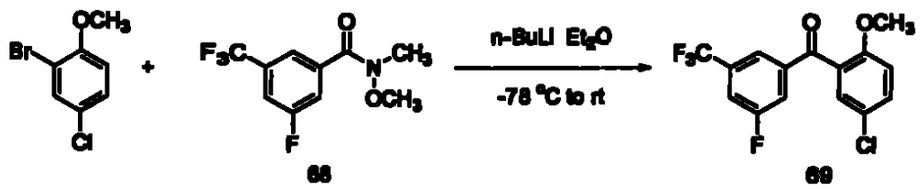


X

dimethylhydroxylamino

Typically, compounds of formula IX are treated with an agent capable of effecting a halogen-metal exchange reaction, such as sec-butyl lithium, methyl lithium, tert-butyl lithium, or more preferably n-butyl lithium. The halogen-metal exchange can be performed in an ethereal solvent such as THF, dioxane or more preferably diethyl ether, and at low temperatures ranging from -100 °C to 0 °C, most preferably -78 °C When the halogen-metal exchange reaction is complete, the resulting compounds of formula IX, in which R_9 is lithium, are allowed to react with compounds of formula X, again in an ethereal solvent and at low temperatures. For example, 2-bromo-4-chloroanisole (Scheme VI) in diethyl ether is treated with n-butyl lithium at -78 °C After 15 minutes at -78 °C, the resulting lithium species is allowed to react with amide 68 to afford the desired ketone 69

Scheme VI

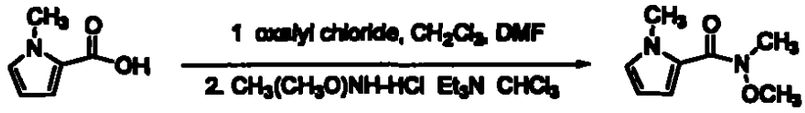


68 69

Compounds of formula IX, in which R_5 is as hereinbefore defined, R_7 is methyl and R_9 is either bromine or iodine are either commercially available or can be prepared using literature methods known in the art.

Compounds of formula X, in which R_1 is as hereinbefore defined and R_{10} is N,O-dimethylhydroxylamino, can be prepared from compounds of formula X in which R_{10} is a suitable leaving group, preferably chlorine, by reaction with N,O-dimethylhydroxylamine in an aprotic solvent, preferably acetonitrile, chloroform or dichloromethane, and in the presence of a base, preferably triethylamine Compounds of formula X in which R_{10} is chlorine can be prepared from compounds of formula X, in which R_{10} is hydroxy, using literature methods known in the art, such as reaction with oxalyl chloride in an aprotic solvent, preferably dichloromethane or chloroform and in the presence of a catalytic amount of DMF For example, 1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid (Scheme VII) in dichloromethane is allowed to react with excess oxalyl chloride in the presence of a catalytic amount of DMF The resulting acid chloride is not isolated in pure form, but instead is allowed to react with N,O-dimethylhydroxylamine in chloroform and in the presence of triethylamine, to afford amide 14

Scheme VII



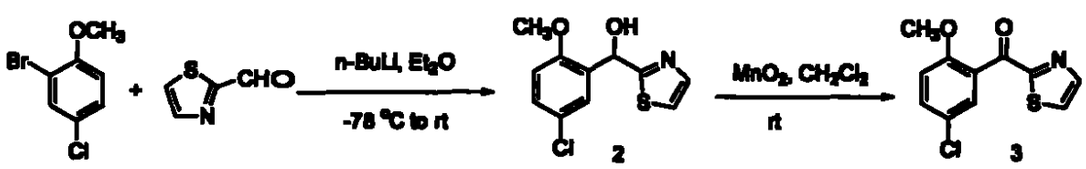
14

Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl can be prepared by reaction of compounds of formula IX with those of formula X, wherein R_1 and R_5 are as hereinbefore defined with the further stipulation that these groups are chemically compatible with the reaction conditions, R_7 is methyl, R_9 is a halogen, preferably bromine or iodine, and R_{10} is N,O-dimethylhydroxylamino Compounds of formula IX can be converted to a species in which R_9 is a magnesium halide, such as magnesium bromide or magnesium iodide, so-called Grignard reagents The species containing the magnesium halide is then allowed to react with compounds of formula X, in which R_{10} is N,O-dimethylhydroxylamino These reactions are typically performed in ethereal solvents such as THF, dioxane or diethyl

ether and at temperatures from 0 °C to 100 °C, preferably ambient temperature The preparation of compounds of formula IX in which R_9 is a magnesium halide can be accomplished by literature methods known in the art. Typically, a compound of formula IX, in which R_9 is either bromine or iodine, is allowed to react with elemental magnesium in an aprotic, ethereal solvent.

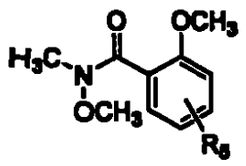
Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl, can be prepared from compounds of formula IX, in which R_5 is as hereinbefore defined, R_7 is methyl and R_9 is a halogen, preferably bromine or iodine, by reaction with compounds of formula X, in which R_1 is as hereinbefore defined and R_{10} is hydrogen, with the further stipulation that R_1 is chemically compatible with subsequent reaction conditions Compounds of formula X, in which R_1 is as hereinbefore defined and R_{10} is hydrogen, are either commercially available or can be prepared using literature methods known in the art. Compounds of formula IX, in which R_9 is either bromine or iodine, are first treated with an agent capable of effecting a halogen-metal exchange reaction, preferably n-butyl lithium, in an ethereal solvent, preferably diethyl ether, and at low temperatures, preferably - 78 °C After the compound of formula IX, in which R_9 is lithium, has formed, it is allowed to react with compounds of formula X, in which R_{10} is hydrogen, to afford an intermediate alcohol species Subsequently, the intermediate alcohol can be treated with an agent capable of oxidizing the alcohol to a compound of formula VI, the preferred oxidizing agent being manganese (IV) oxide Typically, the oxidation reactions are performed in an aprotic solvent, preferably chloroform or dichloromethane, and at ambient temperatures For example, 2-bromo-4-chloroanisole was treated with n-butyl lithium in ether and at -78 °C The resulting lithio species is then allowed to react with 2-thiazolecarboxaldehyde to afford intermediate alcohol 2 Alcohol 2 is then allowed to react with an excess of manganese dioxide in dichloromethane at room temperature to afford ketone 3

Scheme VIII

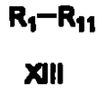


Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl, can be prepared by reaction of compounds of formula IX with those of formula X, wherein R_1 and R_5 are as hereinbefore defined, with the further stipulation that these groups are chemically compatible with the reaction conditions, R_7 is methyl, R_9 is a halogen, preferably bromine or iodine, and R_{10} is hydrogen. Compounds of formula IX can be converted to a species in which R_9 is a magnesium halide, such as magnesium bromide or magnesium iodide, so-called Grignard reagents The species containing the magnesium halide is then allowed to react with compounds of formula X, in which R_{10} is hydrogen, to afford an intermediate alcohol These reactions are typically performed in ethereal solvents such as THF, dioxane or diethyl ether and at temperatures from 0 °C to 100 °C, preferably ambient temperature The preparation of compounds of formula IX, in which R_9 is a magnesium halide, can be accomplished by literature methods known in the art. Typically, a compound of formula IX, in which R_9 is either bromine or iodine, is allowed to react with elemental magnesium, in an aprotic, ethereal solvent. The intermediate alcohol is then allowed to react with an agent capable of oxidizing it to the desired ketone, preferably manganese (IV) oxide, in an aprotic solvent, preferably dichloromethane or chloroform, and at ambient temperature

Lastly, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl, can be prepared by reaction of compounds of formula XII, in which R_5 is as hereinbefore defined, with compounds of formula XIII, in which R_1 is as hereinbefore defined, and R_{11} is a halogen, preferably bromine or iodine, with the further stipulation that R_1 and R_5 are chemically compatible with subsequent chemical steps.



XII



XIII

Typically, compounds of formula XIII, in which R_{11} is a halogen, preferably iodine or bromine, are treated with an agent capable of effecting a halogen-metal exchange reaction, preferably n-butyl lithium, in an ethereal solvent, preferably diethyl ether and at low temperature, preferably -78 °C

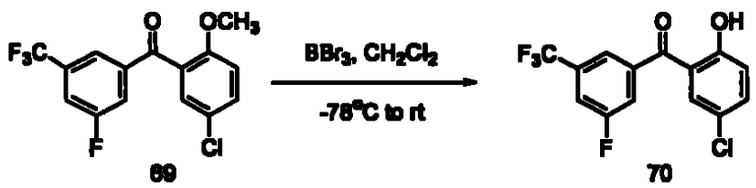
Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is methyl, can be prepared by reaction of compounds of formula XII with those of formula XIII, wherein R_1 and R_5 are as hereinbefore defined, with the further stipulation that these groups are chemically compatible with the reaction conditions, and R_{11} is a halogen, preferably bromine or iodine Compounds of formula XIII can be converted to a species in which R_{11} is a magnesium halide, such as magnesium bromide or magnesium iodide, so-called Grignard reagents The species containing the magnesium halide is then allowed to react with compounds of formula XII to afford the desired ketone These reactions are typically performed in ethereal solvents such as THF, dioxane or diethyl ether and at temperatures from 0 °C to 100 °C, preferably ambient temperature The preparation of compounds of formula XIII, in which R_{11} is a magnesium halide, can be accomplished by literature methods known in the art. Typically, a compound of formula XIII in which R_{11} is either bromine or iodine is allowed to react with elemental magnesium, in an aprotic, ethereal solvent.

Compounds of formula XIII, in which R_{11} is a halogen, preferably bromine or iodine, are either commercially available or can be prepared by literature methods.

Compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined and R_7 is hydrogen, can be prepared from compounds of formula VI, in which R_7 is methyl, by reaction with agents capable of demethylating aryl methyl ethers, with the stipulation that R_1 and R_5 are chemically stable under these reaction conditions Among the agents which may be used for demethylating aryl methyl ethers are trimethylsilyl iodide, Lewis acids such as aluminum chloride, or more preferably boron tribromide These reactions are typically conducted in aprotic solvents such as chloroform or dichloromethane and at temperatures from -78 ° to 100 °C, preferably from -78 °C to ambient temperature For example, ketone 69 (Scheme IX) is allowed to react with an excess of boron tribromide in dichloromethane at -78 °C to afford phenol 70

Scheme IX

1495
1497



69 70

Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore defined, and R_7 is hydrogen, can be prepared by reaction of compounds of formula IX, in which R_5 is as hereinbefore defined, R_9 is hydrogen and R_7 is methyl, with compounds of formula X, in which R_1 is as hereinbefore defined, and R_{10} is a halogen, preferably chlorine, with the further stipulation that R_1 and R_5 are chemically compatible with the reaction conditions These reactions, typically called Friedel-Craft acylations, are performed in an aprotic solvent such as nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, sulfolane, or more preferably dichloromethane, at temperatures ranging from 0 °C to 150 °C, preferably 35-60 °C In addition, the use of a compound which is capable of acting as a Lewis acid, such as titanium (IV) chloride, tin (IV) chloride, or more preferably aluminum chloride is required. For example, 4-chloroanisole (Scheme X) is allowed to react with 3,5-difluorobenzoyl chloride in refluxing dichloromethane in the presence of aluminum chloride to afford ketone 47

Scheme X

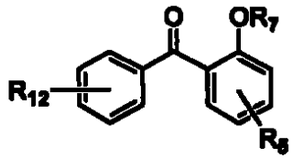


47

Compounds of formula X, in which R_1 is as hereinbefore defined, and R_{10} is a halogen, are either commercially available or can be prepared by literature methods Alternatively, compounds of formula VI, in which R_1 and R_5 are as hereinbefore described and R_7 is hydrogen, can prepared from the reaction of compounds of formula IX, in which R_5 is as hereinbefore defined, and R_7 and R_9 are hydrogen, with compounds of formula X, in which R_1 in as hereinbefore defined and R_{10} is a halogen, preferably chlorine These reactions, typically called Fries rearrangements, are performed in an aprotic solvent, such as nitrobenzene, sulfolane or chloroform and at temperatures ranging from 0 °C to 150 °C In addition, the reaction typically requires the presence of a compound capable of acting as

a Lewis acid, such as aluminum chloride Compounds of formula IX, in which R_5 is as hereinbefore defined, and R_9 and R_7 are hydrogen, are either commercially available or can be prepared by literature methods which are familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14}heterocycle, substituted with C_{2-8} alkenyl, can be prepared from compounds of formula XIV, wherein R_5 is as hereinbefore defined, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxyl ester and R_{12} is a group capable of undergoing a palladium-catalyzed reaction, such as bromine, iodine, or trifluoromethanesulfonate ester, by reaction with C_{2-8} alkenes.



XIV

These reactions are typically conducted in the presence of a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium dichloride bis(acetonitrile), or more preferably palladium acetate The solvents for these reactions are typically aprotic solvents such as acetonitrile, or more preferably DMF The reactions are usually performed at temperatures ranging from ambient temperature to 130 °C, preferably 50-90 °C In addition, the presence of a base such as potassium or sodium carbonate, or triethylamine, is usually required. Lastly, reactions of some substrates may require the addition of a compound which is capable of stabilizing any intermediate palladium species These compounds are most often triaryl arsine or phosphine derivatives, such as triphenylphosphine, or tri-ortho-tolylphosphine

The C_{2-8} alkenes used in these reactions are either commercially available or can be prepared using literature methods which are familiar to those skilled in the art.

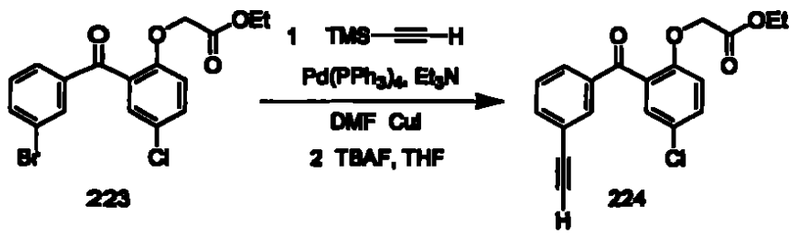
Compounds of formula XIV in which R_7, and R_5 are as hereinbefore defined and R_{12} is a group capable of undergoing a palladium-catalyzed reaction, such as bromine, iodine, or trifluoromethanesulfonate ester, are either commercially available or can be prepared by literature methods

Compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14}heterocycle, substituted with C_{2-8} alkyl, can be prepared from compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl, substituted with C_{2-8} alkenyl, by reaction with agents capable of selectively reducing the alkene bond. Among the agents that may be used to effect the desired reduction are

palladium on carbon and Raney nickel In addition, the presence of a reducing agent such as ammonium formate or pressurized hydrogen gas is required. These reactions are typically performed in a solvent capable of dissolving the olefinic substrate such as ethyl acetate, acetone, methyl alcohol or ethyl alcohol

Compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14}heterocycle, substituted with C_{2-8} alkynyl groups, can be prepared from compounds of formula XIV, in which R_5 is as hereinbefore described, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxyl ester and R_{12} is a group capable of undergoing a palladium-catalyzed reaction, preferably iodine or bromine, by reaction with C_{2-8} alkynes These reactions are typically performed in the presence of a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium dichloride bis(acetonitrile), or palladium acetate The solvents for these reactions are typically aprotic solvents such as acetonitrile, or more preferably DMF The reactions are usually performed at temperatures ranging from ambient temperature to 130 °C, preferably 50-90 °C In addition, the presence of a base such as potassium or sodium carbonate, or triethylamine, is usually required Furthermore, reactions of some substrates may require the addition of a compound which is capable of stabilizing any intermediate palladium species These compounds are most often triaryl arsine or phosphine derivatives, such as triphenylphosphine, or tri-ortho-tolylphosphine Lastly, these reactions require the presence of a catalytic amount of copper (I) iodide For example, ester 223 (Scheme XI) is allowed to react with trimethylsilylacetylene, in the presence of tertakis(triphenylphosphine)palladium, triethylamine and copper (I) iodide, to afford the intermediate trimethylsilyl-protected product. Treatment of the intermediate with tetrabutylammonium fluoride in THF provides compound **224**

Scheme IX



The C_{2-8} alkenes used in these reactions are either commercially available or can be prepared by literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with an amino group, R_5 is as hereinbefore described, and R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxy ester can be prepared from compounds of formula VI, in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with nitro, by reaction with a combination of agents which are capable of reducing a nitro functionality to an amino group Among these combination of agents are a metal containing compound, such as elemental iron, palladium or Raney nickel and a reducing agent, such as ammonium formate, formic acid, hydrochloric acid or pressurized hydrogen gas. These reactions are typically performed in a solvent such as ethyl acetate, acetone, methyl alcohol or ethyl alcohol and at temperatures ranging from 20 °C to 100 °C, preferably ambient temperature

Compounds of formula VI, in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle, substituted with a nitro functionality, R_5 is as hereinbefore described and R_7 is hydrogen or methyl, can be prepared by methods previously described herein or by literature methods known in the art.

Compounds of formula VI, in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with $-SO_2R_{13}$, where R_5 is as previously defined, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxy ester and R_{13} is C_{1-8} alkyl, which is optionally substituted with hydroxy, alkylamino, or halogen, can be prepared from compounds of formula VI in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with SR_{13}, by reaction with agents which are capable of oxidizing a sulfide to a sulfone Among the agents which are capable of effecting the desired, selective oxidation are meta-chloroperbenzoic acid (m-CPBA), hydrogen peroxide in acetic acid and oxone These reactions are typically conducted in solvents such as dichloromethane, chloroform, ethyl alcohol, water or a mixture of these solvents and in the temperature range from 0 °C to 100 °C

Compounds of formula VI , in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with $-SR_{13}$, wherein R_{13} is as previously described herein, can be prepared from commercially available material or by literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VI, in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with nitrile, can be prepared from compounds of formula VI, in which R_1 is C_{6-14} aryl or C_{6-14} arylheterocycle substituted with a halogen, preferably bromine or iodine, by reaction with an agent or a combination of agents capable of replacing the halogen with a nitrile

functional group Among these agents are copper (I) cyanide or a palladium catalyst in combination with an appropriate cyanide source such as potassium cyanide, sodium cyanide, or zinc cyanide Among the palladium agents that can be employed for this transformation are tertrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium acetate, or palladium dichloride bis(acetonitrile) These reactions are typically conducted in aprotic solvents such as acetonitrile, or more preferably DMF, and in the presence of phosphine ligand, such as triphenylphosphine, and at temperatures from 20 °C to 150 °C, preferably 80-85 °C

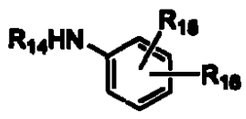
Compounds of formula VI, in which R_1 is as hereinbefore described, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxy ester and R_5 is hydrogen, halogen, nitro, trifluoromethyl, C_{1-8} alkyl or alkoxy can be prepared from commercially available material using processes described herein or by literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VI, in which R_1 is as previously described, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxy ester, and R_5 is amino, can be prepared from compounds of formula VI in which R_5 is nitro by reaction with agents or a combination of agents capable of reducing a nitro group to an amino functionality Among these combination of agents are a metal containing compound, such as elemental iron, palladium or Raney nickel and a reducing agent, such as ammonium formate, formic acid, hydrochloric acid or pressurized hydrogen gas These reactions are typically performed in a solvent such as ethyl acetate, acetone, methyl alcohol or ethyl alcohol and at temperatures ranging from 20 °C to 100 °C, preferably ambient temperature

Compounds of formula VI in which R_1 is as hereinbefore defined, R_7 is hydrogen, methyl or methylene carboxy ester, and R_5 is C_{1-8} alkylamino can be prepared from compounds of formula VI in which R_5 is amino, by reaction with agents capable of selectively alkylating the amino group Among these agents are alkyl halides, such as methyl iodide, alkylsulfonate esters or alkylaryl sulfonate esters These reactions are typically performed in polar, aprotic solvents such as N-methylpyrrolidine or DMF and at temperatures ranging from ambient to 150 °C

Compounds of formula V, in which R_3 and R_4, which may be the same or different, are hydrogen, hydroxy, C_{1-8}alkyl, heterocycle, C_{6-14}arylheterocycle or C_{6-14}aryl are commercially available or can be prepared by literature methods familiar to those skilled in the art

Compounds of formula V, in which R_3 is hydrogen and R_4 is C_{6-14}aryl substituted with $-SO_2NR_6R_7$, wherein R_6 and R_7 are as hereinbefore defined, are either commercially available or can be prepared from compounds of formula XV, in which R_{14} is a nitrogen protecting group, such as trifluoromethyl acetyl, or more preferably acetyl, R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{16} is $-SO_2NR_6R_7$, by reaction with either aqueous base or aqueous acid These reactions are typically performed in a protic solvent such as water, methyl alcohol, ethyl alcohol or a mixture thereof, and at temperatures ranging from 25 °C to 100 °C, preferably 60-70 °C For example, compound X (Scheme XII) is allowed to react with 1N aqueous hydrochloric acid solution in ethanol at reflux temperature to afford X.



XV

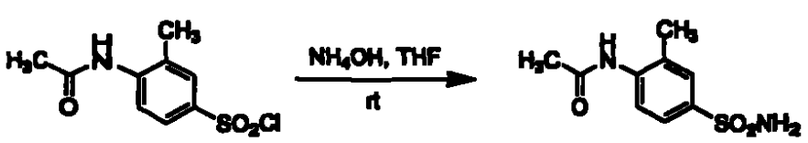
Scheme XII



X X

Compounds of formula V, in which R_3 is hydrogen and R_4 is C_{6-14}aryl substituted with $-SO_2NR_6R_7$, wherein R_6 and R_7 are as hereinbefore defined, can be prepared from compounds of formula XV, in which R_{14} is a nitrogen protecting group, such as trifluoromethyl acetyl, or more preferably acetyl, R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{16} is $-SO_2Cl$, by reaction with an appropriate amine These reactions are typically conducted in a solvent such as ethyl alcohol, THF or acetone and at temperatures from -10 °C to 50 °C, preferably 20-25 °C For example, sulfonyl chloride X (Scheme XIII) is allowed to react with ammonium hydroxide in THF at ambient temperature to afford sulfonamide X.

Scheme XIII



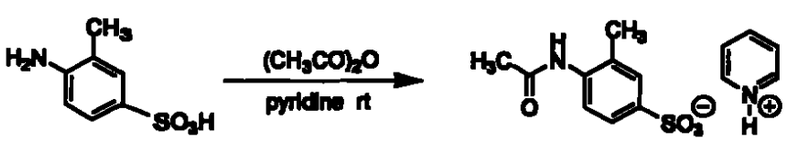
Compounds of formula XV, in which R_{14} is a nitrogen protecting group, such as trifluoromethyl acetyl, or more preferably acetyl, R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{16} is $-SO_2Cl$, can be prepared from compounds of formula XV, in which R_{16} is $-SO_3H$ or a salt thereof, by reaction with an agent capable of converting a sulfonic acid or a salt thereof to a sulfonyl chloride Among the agents that are capable of affecting this transformation are phosphorous oxychloride ($POCl_3$), or thionyl chloride These reactions are conducted in an aprotic solvent such as DMF, and at temperatures from -10 °C to 100 °C, preferably 0 °C For example, compound X (Scheme XIV) is allowed to react with thionyl chloride in DMF at 0 °C to provide sulfonyl chloride X.

Scheme XIV



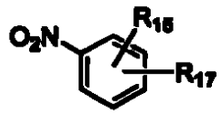
Compounds of formula XV, in which R_{14} is a nitrogen protecting group, such as trifluoromethyl acetyl, or more preferably acetyl, R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{16} is $-SO_3H$ or a salt thereof, can be prepared from compounds of formula XV, in which R_{14} is hydrogen, by reaction with an agent capable of selectively protecting the amino group Among the reagents that are capable of affecting this transformation are trifluoroacetic anhydride, acetyl chloride, or more preferably acetic anhydride. These reactions are conducted in an aprotic solvent, such as acetonitrile, dichloromethane, chloroform, or more preferably pyridine, and at temperatures from 0 °C to 100 °C, preferably ambient temperatures. For example, compound X (Scheme XV) is allowed to react with acetic anhydride in pyridine at ambient temperature to provide compound X

Scheme XV



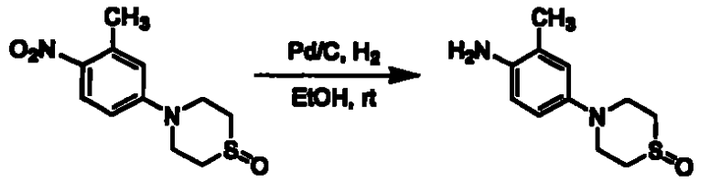
Compounds of formula XV, in which R_{14} is hydrogen, R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}-alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{16} is $-SO_3H$ or a salt thereof, are commercially available or can be prepared by literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula V in which R_3 is hydrogen and R_4 is C_{6-14}arylheterocycle substituted with $-SO_2$, -S(O), or C(O), can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{17} is a heterocycle substituted with $-SO_2$, -S(O), or C(O), by reaction with an agent or a combination of agents capable of selectively reducing the nitro group to an amino group Among the agents capable of affecting this transformation are palladium on carbon in combination with hydrogen gas, Raney nickel in combination with hydrogen gas, iron in combination with hydrochloric acid, or tin (II) chloride in combination with hydrochloric acid. These reactions are typically performed in a protic solvent such as water, methyl alcohol, ethyl alcohol or a mixture thereof, and at temperatures ranging from ambient to 100 °C, preferably 40-85 °C For example, compound X (Scheme XVI) is allowed to react with palladium on carbon in combination with hydrogen gas in ethyl alcohol at ambient temperature to afford compound X.



XVI

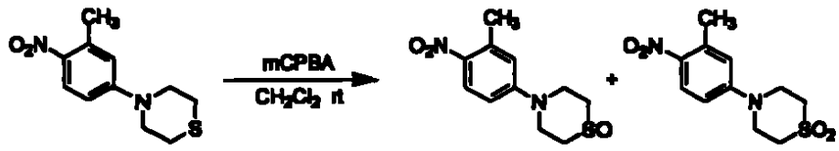
Scheme XVI



Compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{17} is a heterocycle substituted with $-SO_2$, or -S(O), can be prepared from compounds of formula XVI in which R_{17} is a heterocycle substituted with -S, by reaction with an agent capable of oxidizing a sulfide to a sulfoxide or a sulfone Among the agents capable of affecting this transformation are meta-

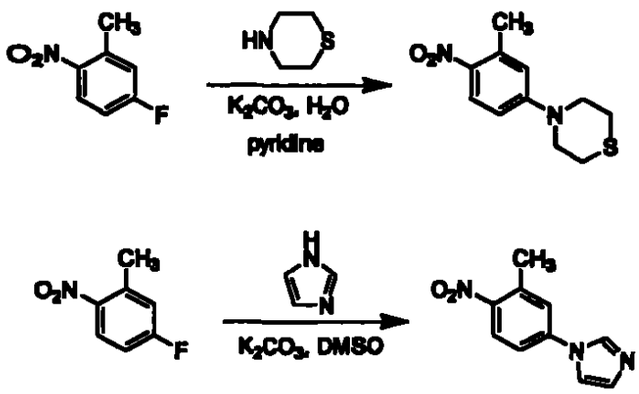
chloroperbenzoic acid (mCPBA), hydrogen peroxide, or oxone These reactions are typically performed in solvents such as water, THF, acetonitrile, dichloromethane, methyl alcohol, ethyl alcohol, or a mixture thereof and at temperatures from 0 °C to 100 °C For example, compound X (Scheme XVII) is allowed to react with MCPBA in chloroform at room temperature to provide both the sulfoxide X and the sulfone X

Scheme XVII



Compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, trifluoromethyl, and R_{17} is a heterocycle substituted with -S, or -O can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_{17} is or contains a suitable leaving group, such as a halide, preferably fluorine, chlorine, or bromine, by reaction with heterocyclic compounds capable of displacing the leaving group Among the heterocycles that can affect this transformation are imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, morpholine, thiomorpholine, N-methylpiperazine, piperazine, and piperidine These reactions are typically performed in an aprotic solvent such as dioxane, THF, dimethylsulfoxide or pyridine, and in the presence of a base such as triethylamine, or more preferably sodium or potassium carbonate, and at temperatures from 0 °C to 150 °C, preferably 50-100 °C Two such examples are shown below in Scheme XIX In the first example, 5-fluoro-2-nitrotoluene is allowed to react with thiomorpholine in pyridine and water and in the presence of potassium carbonate to afford compound X In the second example, 5-fluoro-2-nitrotoluene is allowed to react with imidazole in dimethylsulfoxide, in the presence of potassium carbonate, at 70 °C to provide compound X

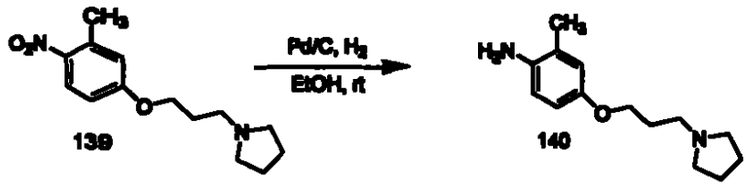
Scheme XIX



The desired heterocycles, such as those used in the schemes above, are either commercially available or can be prepared using literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula XV, in which R_{14} is hydrogen, $R15_c$ is hydrogen, halogen, C_{1-8}-alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{16} is $-OR_8$, wherein R_8 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with C_{1-8}alkoxide, alkylamine, $-SO_2NR_6R_7$ wherein R_6 and R_7 are as hereinbefore defined, or heterocycle can be prepared from compounds of formula XVI in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is $-OR_8$, by reaction with agents or a combination of agents which are capable of selectively reducing the nitro group to an amino group Among the agents capable of affecting this transformation are palladium on carbon in combination with hydrogen gas, Raney nickel in combination with hydrogen gas, iron in combination with hydrochloric acid, or tin (II) chloride in combination with hydrochloric acid. These reactions are typically performed in a protic solvent such as water, methyl alcohol, ethyl alcohol or a mixture thereof, and at temperatures ranging from ambient to 100 °C, preferably 40-85 °C For example, compound 139 (Scheme XX) is allowed to react with palladium on carbon in ethyl alcohol and in the presence of pressurized hydrogen gas to afford amine 140

Scheme XX



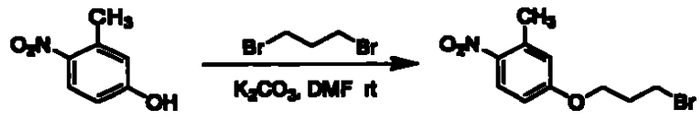
Compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is $-OR_8$, wherein R_8 is R_8 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with C_{1-8}alkoxide, alkylamine, $-SO_2NR_6R_7$ wherein R_6 and R_7 are as hereinbefore defined, or heterocycle can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_{17} is hydroxy, by reaction with compounds of formula XVII in which R_{18} is C_{1-8}alkyl optionally substituted with C_{1-8}alkoxide, $-SO_2NR_6R_7$ wherein R_6 and R_7 are as

hereinbefore defined, or heterocycle, and R_{19} is a leaving group, preferably bromine or chlorine These reactions are usually conducted in an aprotic solvent such as DMF, N-methylpyrrolidine, acetonitrile, or pyridine In addition, the presence of a base such as triethylamine, or more preferably sodium or potassium carbonate is usually required. For example, 4-nitro-3-methylphenol (Scheme XXI) is allowed to react with 1,3-dibromopropane in DMF and in the presence of potassium carbonate to afford compound X

R_{19}–R_{18}

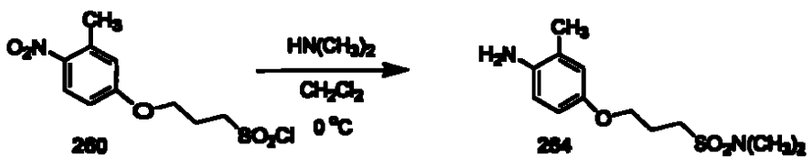
XVII

Scheme XXI



Compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is -OR_8, wherein R_8 is C_{1-8}alkyl substituted with -$SO_2NR_6R_7$, can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_8 is C_{1-8}alkyl substituted with -SO_2Cl, by reaction with ammonia or an appropriate amine These reactions are typically performed in aprotic solvents such as acetonitrile, or more preferably dichloromethane or chloroform. For example, sulfonyl chloride 260 (Scheme XXII) is allowed to react with dimethylamine in dichloromethane at 0 °C to provide sulfonamide 264

Scheme XXII

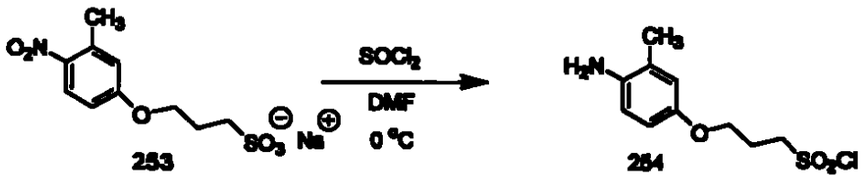


260 264

Compounds of formula XVI in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is -OR_8, wherein R_8 is C_{1-8}alkyl substituted with -SO_2Cl, can be prepared from compounds of formula XVI in which R_{17} is -OR_8 and R_8 is

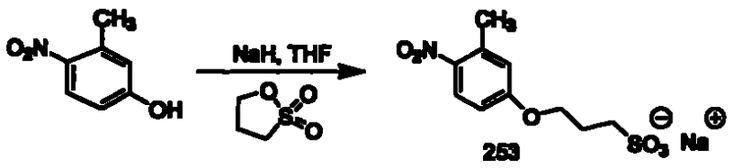
C_{1-8}alkyl substituted with $-SO_3H$ or a salt thereof, by reaction with an agent capable of converting a sulfonic acid or a salt thereof to a sulfonyl chloride. Among the agents capable of affecting this transformation are $POCl_3$, or more preferably thionyl chloride These reactions are typically performed in an aprotic solvent such as dichloromethane, chloroform, or DMF For example, compound 253 (Scheme XXIII) is allowed to react with thionyl chloride in DMF at 0 °C to afford sulfonyl chloride 254

Scheme XXIII



Compounds of formula XVI, in which R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is $-OR_8$, wherein R_8 is C_{1-8}alkyl substituted with $-SO_3H$ or a salt thereof, can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_{17} is $-OR_8$, wherein R_8 is hydrogen, by reaction with a cyclic sulfonate ester, more commonly known as a sultone These reactions are conducted in an aprotic solvent, such as DMF, acetonitrile, acetone, or more preferably THF and in the presence of a base such as potassium carbonate, or more preferably sodium hydride For example, 3-methyl-4-nitrophenol (Scheme XXIV) is allowed to react with 1,3-propane sultone in THF and in the presence of sodium hydride to afford sulfonic acid salt 253

Scheme XXIV



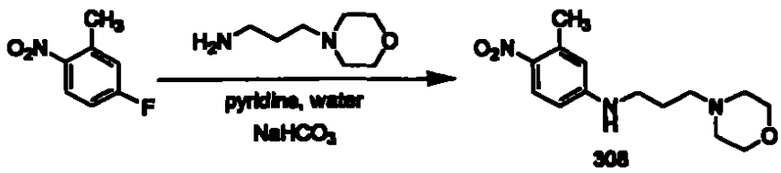
The desired sultones, such as 1,3-propane sultone, are either commercially available or can be prepared by literature methods familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula XVI, wherein R_{15} is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkoxy, nitro, nitrile, or trifluoromethyl, and R_{17} is $-NR_6R_7$, can be prepared from compounds of formula XVI, in which R_{17} is a suitable leaving group such as a halide, preferably chlorine or fluorine, by reaction with an appropriate amine These reactions are conducted in

1501
A503

solvents such as DMF, acetonitrile, dioxane, water, pyridine, or a mixture thereof, and in the presence of a base such as sodium or potassium carbonate, or more preferably sodium bicarbonate For example, 5-fluoro-2-nitrotoluene (Scheme XXV) is allowed to react with 4-(3-aminopropyl)morpholine in pyridine and water and in the presence of sodium bicarbonate to provide compound **308**

Scheme XXV



The desired amines of formula HNR_6R_7 are either commercially available or can be prepared using literature methods known in the art

Compounds of formula V, in which R_3 is hydrogen and R_4 is an aromatic heterocycle, are either commercially available or can be prepared using literature methods familiar to those skilled in the art.

A further object of the present invention features intermediates **7, 32, 33, 36, 38, 44, 45, 49, 51, 52, 61, 65, 66, 71, 75, 76, 111, 112, 115, 118, 119, 128, 129, 171, 172, 191, 192, 199, 200, 206, 207, 224, 225, 232, 233, 235, 236, 246, 247, 253, 254, 255, 256, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 288, 289, 290, 409, 412, 428, 430, 431, 433,** useful in the manufacture of the compounds of the present invention.

The compounds according to the invention, also referred to herein as the active ingredient, may be administered for therapy by any suitable route including oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, and intravitreal) It will be appreciated that the preferred route will vary with the condition and age of the recipient, the nature of the infection and the chosen active ingredient.

In general a suitable dose for each of the above-mentioned conditions will be in the range of 0 01 to 250 mg per kilogram body weight of the recipient (e g a human) per day,

preferably in the range of 0 1 to 100 mg per kilogram body weight per day and most preferably in the range 0 5 to 30 mg per kilogram body weight per day and particularly in the range 1 0 to 20 mg per kilogram body weight per day Unless otherwise indicated, all weights of active ingredient are calculated as the parent compound of formula (I), for salts or esters thereof, the weights would be increased proportionally The desired dose may be presented as one, two, three, four, five, six or more sub-doses administered at appropriate intervals throughout the day In some cases the desired dose may be given on alternative days These sub-doses may be administered in unit dosage forms, for example, containing 10 to 1000 mg or 50 to 500 mg, preferably 20 to 500 mg, and most preferably 100 to 400 mg of active ingredient per unit dosage form.

While it is possible for the active ingredient to be administered alone it is preferable to present it as a pharmaceutical formulation. The formulations of the present invention comprise at least one active ingredient, as defined above, together with one or more acceptable carriers thereof and optionally other therapeutic agents Each carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not injurious to the patient.

Formulations include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, and intravitreal) administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy Such methods represent a further feature of the present invention and include the step of bringing into association the active ingredients with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredients with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then if necessary shaping the product.

The present invention further includes a pharmaceutical formulation as hereinbefore defined wherein a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative

thereof and at least one further therapeutic agent are presented separately from one another as a kit of parts

Compositions suitable for transdermal administration may be presented as discrete patches adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time Such patches suitably contain the active compound 1) in an optionally buffered, aqueous solution or 2) dissolved and/or dispersed in an adhesive or 3) dispersed in a polymer A suitable concentration of the active compound is about 1% to 25%, preferably about 3% to 15% As one particular possibility, the active compound may be delivered from the patch by electrotransport or iontophoresis as generally described in *Pharmaceutical Research* 3 (6), 318 (1986)

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, caplets, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredients, as a powder or granules, as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredients in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder (e g povidone, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant (e g sodium starch glycollate, cross-linked povidone, cross-linked sodium carboxymethyl cellulose) surface-active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent in a suitable machine The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredients therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile Tablets may optionally be provided with an enteric coating, to provide release in parts of the gut other than the stomach

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredients in a flavored base, usually sucrose and acacia or tragacanth, pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia, and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate

Pharmaceutical formulations suitable for rectal administration wherein the carrier is a solid are most preferably presented as unit dose suppositories. Suitable carriers include cocoa butter and other materials commonly used in the art. The suppositories may be conveniently formed by admixture of the active combination with the softened or melted carrier(s) followed by chilling and shaping in molds.

Formulations suitable for parenteral administration include aqueous and nonaqueous isotonic sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents, and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood components or one or more organs The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, for example, ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injection, immediately prior to use Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or daily subdose of the active ingredients, as hereinbefore recited, or an appropriate fraction thereof

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example, those suitable for oral administration may include such further agents as sweeteners, thickeners and flavoring agents.

The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way "Active ingredient" denotes a compound according to the invention or multiples thereof or a physiologically functional derivative of any of the aforementioned compounds

General Procedures:

General procedure I: Friedel-Crafts reaction of acid chlorides with 4-chloroanisole

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, a reflux condenser, and nitrogen on demand, were placed 4-chloroanisole (1-1.25 mmol/mmol of acid chloride), aluminum chloride ($AlCl_3$, 1-1 75 mmol/mmol of acid chloride) and CH_2Cl_2 To the resulting mixture was added the appropriate acid chloride at rt. When the addition was complete, the orange mixture was heated to reflux and was allowed to stir for 2-24 h. The mixture was allowed to cool to rt and was carefully poured onto ice water, giving a two-phase mixture which was stirred at rt for 30 min to 2 h. It was then poured into a separatory funnel containing water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure See specific examples for details regarding additional purification.

General procedure II Alkylation of phenols with ethyl bromoacetate

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, reflux condenser, and nitrogen on demand were placed the appropriate phenol, potassium carbonate (2-10 mmol/mmol of phenol), ethyl bromoacetate (1-1 5 mmol/mmol of phenol) and acetone (1-10 mL/mmol of

phenol) The resulting mixture was heated to reflux for 1-20 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave an oil See specific examples for details regarding additional purification.

General procedure III: Saponification of ethyl esters to the carboxylic acids

A round-bottom flask was equipped with a stir bar, nitrogen on demand and was flushed with nitrogen. To the flask were added tetrahydrofuran (THF, 1-5 mL/mmol of ester), ethyl alcohol (EtOH, 1-5 mL/mmol of ester), water (1-5 mL/mmol of ester) and lithium hydroxide monohydrate (1-5 mmol/mmol of ester) The resulting suspension was stirred vigorously and the ester was added in one portion. The mixture was allowed to stir at rt for 1-20 h, after which time the pH was adjusted to approximately pH 5 by the slow addition of 1 N aqueous hydrochloric acid. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave a white solid. See specific examples to determine if further purification of the product was required.

General procedure IV Coupling of the acid to aromatic amines using 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC)

A round-bottom flask was equipped with a stir bar, nitrogen on demand and was flushed with nitrogen. To the flask were added the appropriate carboxylic acid, N,N-dimethylformamide (DMF, 5-20 mL/mmol acid), 1-hydroxybenztriazole (HOBt, 1-2 mmol/mmol acid), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC, 1-5 mmol/mmol acid), and the appropriate aromatic amine (1-2 mmol/mmol acid) In some cases, triethylamine (Et_3N, 2-5 mmol/mmol of acid) was used. The resulting mixture was allowed to stir at rt for 2-24 h, after which time it was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure See specific examples for details regarding further purification of the products.

General Procedure V Synthesis of acid chlorides from carboxylic acids using oxalyl chloride

Into a round-bottom flask were placed the appropriate carboxylic acid, methylene chloride (CH_2Cl_2, 1-10 mL/mmol acid), and N,N-dimethylformamide (1-10 drops) The mixture was cooled to 0 °C and oxalyl chloride (1-2 mmol/mmol acid) was added dropwise, after which time the mixture was allowed to warm to rt and stir for 1-24 h. The solvents were then removed under reduced pressure and the remaining residue was dried in vacuo In most cases, the acid chlorides were used immediately used in subsequent reactions with no further purification.

General procedure VI Coupling of acid chlorides to aromatic amines using sodium bicarbonate

Into a round-bottom flask were placed the appropriate aromatic amine, acetone (1-10 mL/mmol amine), sodium bicarbonate (2-10 mmol/mmol amine), and water (0 25-10 mL) The acid chloride was added as a solution in acetone (1-10 mL/mmol of acid chloride) in a dropwise manner and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 1-24 h. When judged to be complete, the mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure See specific examples for details regarding further purification of the products.

General procedure VII Synthesis of Weinreb amides from acid chlorides using N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride

Into a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed the N,O-dimethylhydroxylamine (1-2 mmol/mmol acid chloride) and chloroform ($CHCl_3$, 1-10 mL/mmol acid chloride) The mixture was cooled to 0 °C and triethylamine (Et_3N, 1-5 mmol/mmol acid chloride) was added in one portion. The acid chloride was added and the reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 0 5-5 h, after which time was poured into a separatory funnel containing chloroform and water The organics were collected, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under

reduced pressure See specific examples to determine if further purification of the product was required

General procedure VIII Halogen-metal exchange of 2-bromo-4-chloroanisole, followed by addition of Weinreb amides

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, nitrogen on demand, and an addition funnel, were added 2-bromo-4-chloroanisole (1 mmol/mmol of amide) and diethyl ether (1-10 mL/mmol of anisole) and the mixture was cooled to –78 °C by means of a dry ice/acetone bath. N-Butyl lithium (1-2 mmol/mmol of anisole of a 2 5M soln. in hexanes) was added dropwise, followed by addition of the Weinreb amide The reaction was allowed to stir at -78 °C for 0 5h-1h, at which time the reaction was allowed to warm to rt When judged to be complete, the reaction was poured into a separatory funnel containing ether and water The organics were collected, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure See specific examples to determine if further purification was required

General procedure IX Deprotection of anisole derivatives using boron tribromide

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, nitrogen on demand, and an addition funnel was added the appropriate anisole derivative and methylene chloride (CH_2Cl_2, 1-15 mL/mmol of anisole) The mixture was cooled to –78 °C and boron tribromide was added dropwise at –78 °C The resulting mixture was allowed to stir at –78 °C for 30-120 minutes, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 15-120 minutes. When judged to be complete, the reaction was poured over ice and extracted with CH_2Cl_2. The organics were collected, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents were removed. See specific examples to determine if further purification was required.

General Procedure X. The appropriate acid chloride in acetonitrile was added dropwise via an addition funnel to a stirred solution of triethylamine (0-2 5mmol/mmol acid chloride), acetonitrile (1-20 ml/mmol acid chloride), and the appropriate aniline (0 5-2 5 mmol/mmol acid chloride) The reaction was refluxed for 0-12 h. The heat was removed and the reaction mixture was stirred for 12-336 h The mixture was concentrated,

dissolved, and washed with water The resulting organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo and purified as described in the individual cases

General Procedure XI An amine (1-2 5 mmol/mmol benzene) was added dropwise via an addition funnel to a stirred suspension of a para-nitro halogenated benzene or toluene in pyridine (20-40 mmol/mmol benzene), sodium bicarbonate (1 5-4 mmol/mmol benzene), and water (0 2-5 mL/mmol benzene) The resulting suspension was refluxed (150 °C) for 1-7 days The mixture was filtered and acetone (10-200 mL/mmol benzene) was added to the filtrate and brought to reflux Water was added to the cloud point and the solution was cooled to rt The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with water and ether to afford the substituted product.

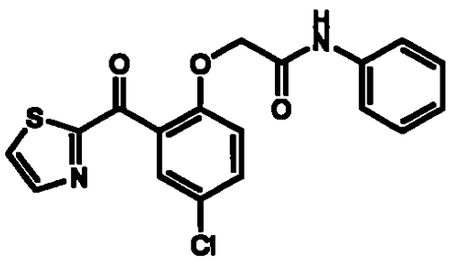
General Procedure XII The appropriate nitro-benzene was added to a suspension of palladium on carbon (0 1-0 8 mmol /mmol benzene, 10% w/w), ethanol, THF, and methanol and the reaction vessel was evacuated and charged with nitrogen several times After evacuating the reaction vessel under reduced pressure, it was charged with hydrogen (14-100 psi) The resulting suspension was stirred at rt for 0-72 h, filtered through a celite pad, and concentrated in vacuo to afford the appropriate aniline

General procedure XIII Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, cooling bath, and nitrogen on demand were placed the appropriate carboxylic acid, hexachloroacetone (HCA, 0 5 mmol/mmol acid), and THF (1-10 mL/mmol acid) and the mixture was cooled -78 °C Triphenylphosphine (PPh_3, 1 mmol/mmol acid) in THF (1-10 mL/mmol acid) was added to the mixture and stirred for 5-120 min. The appropriate aniline (1 mmol/ mmol acid) in THF (1-10 mL/mmol acid) and pyridine (5-20 mmol/mmol acid) were added dropwise and the mixture was stirred -78 °C for 5-60 min. The cooling bath was removed and the mixture was stirred at rt for 1h to 14 d The reaction mixture was concentrated in vacuo and purified as described in the individual cases.

General procedure XIV Thionyl chloride (1-100 mmol/mmol acid) was added to a solution of the appropriate carboxylic acid in methylene chloride (1-100 ml/mmol acid) and the resulting solution was refluxed for 1-12 h under nitrogen. The mixture was concentrated in vacuo and placed under nitrogen to afford the appropriate acid chloride

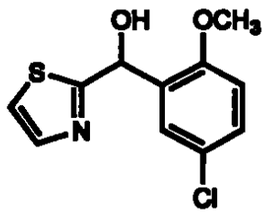
Examples:

Example 1



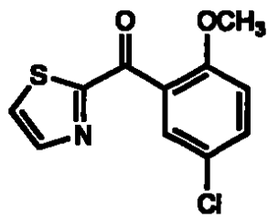
1

Step A



2

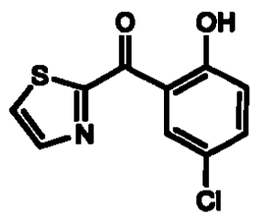
A solution of 2-Bromo-4-Chloroanisole (8 98 g, 40 54 mmol) in diethyl ether (65 mL) was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (26 mL of a 1 6 M solution in hexanes, 41 6 mmol) was added from a syringe The resulting orange solution was allowed to stir at –78 °C for 30 min, after which time 2-thiazolecarboxaldehyde (4 53 g, 40 04 mmol) was added neat, resulting in a purple solution. The mixture was allowed to stir at -78 °C for 15 min, after which time water (50 mL) was added and the mixture was allowed to warm to RT The mixture was poured into a separatory funnel containing ether and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a white solid. The solid was washed with hexanes and was dried in vacuo, affording white needles (5.21 g, 51%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 70 (d, J= 4Hz, 1H), 7 38 (d, J= 4Hz, 1H), 7.28 (d, J= 4Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6 83 (d, J= 8 Hz, 1H), 6 23 (d, J= 8 Hz, 1H), 3 99 (d, J= 8Hz, 1H), 3 83 (s, 3H)



Step B

3

2 (5.21 g, 20 6 mmol), manganese dioxide (17 66 g, 203 1 mmol) and methylene chloride (CH_2Cl_2, 75 mL) were combined under nitrogen and were allowed to stir at RT for 2 5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, which was washed with several portions of CH_2Cl_2, and the solvent was removed under reduced pressure to provide a tan solid (4 96 g, 95%) which was used in subsequent reactions without any further purification ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 06 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 76 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 63 (d, J= 3Hz, 1H), 7 49 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 00 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 82 (s, 3H)



Step C

4

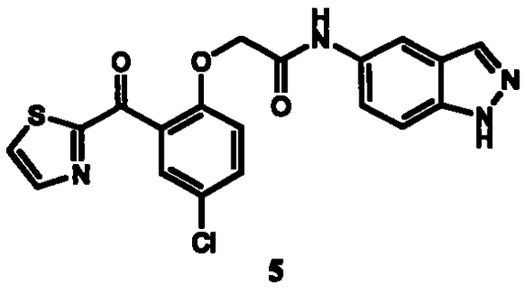
3 (4 96 g, 19 6 mmol), in CH_2Cl_2 (60 mL) was cooled to –78 °C and boron tribromide (100 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 100 mmol) was added via syringe over 30 min. The resulting purple solution was allowed to stir at –78 °C for 15 min, after which time it was allowed to slowly warm to RT After 30 min at RT, the mixture was slowly poured over ice water and the resulting two-phase mixture was allowed to stir for 30 min. The mixture was then poured into a separatory funnel containing water and CH_2Cl_2 The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and the solvents were removed under reduced pressure The product was isolated by flash chromatography using 7 3 hexane/ CH_2Cl_2 to provide a yellow solid (3 59 g, 76%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ 12 25 (s, 1H), 9.29 (d, J= 3 Hz, 1H), 8 19 (d, J= 3Hz, 1H), 7 83 (d, J= 3Hz, 1H), 7 53 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H)

Step D

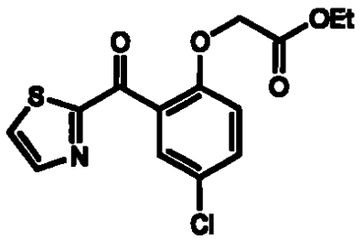
4 (0 12 g, 0 49 mmol), 2-chloroacetanilide (0 09 g, 0 52 mmol), sodium carbonate (Na_2CO_3, 0 54 g, 5 1 mmol), potassium iodide (0 47 g, 3 1 mmol) and acetone (8 mL) were combined under nitrogen and the resulting mixture was heated to reflux. After 18 h at reflux, the mixture was allowed to cool to RT and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure, leaving orange oil The product was isolated by flash chromatography using 4 1 hexane/ethyl acetate as eluant to provide 1 as a white solid (0 09 g, 49%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d 9 66 (s, 1H), 9 04 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 93 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 7 78 (d, J= 3Hz, 1H), 7 72 (d, J= 8Hz, 2H), 7 51 (dd, J= 3 Hz, 1H), 7 35 (m, 2H), 7 15 (m, 1H), 6 97 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 67 (s, 2H)

Example 2



5

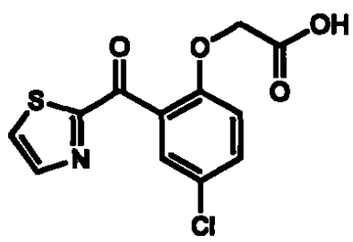
Step A



6

Phenol 4 (2 31 g, 9 64 mmol), K_2CO_3 (6 95 g, 50 3 mmol), ethyl bromoacetate (1 1 mL, 1 7 g, 9 9 mmol) and acetone (150 mL) were used according to general procedure II The product was used in the next reaction without any further purification ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 05 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 76 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 66 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 48 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 6 93 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 61 (s, 2H), 4,21 (q, J= 6 Hz, 2H), 1.26 (t, J= 6 Hz, 3H)

Step B



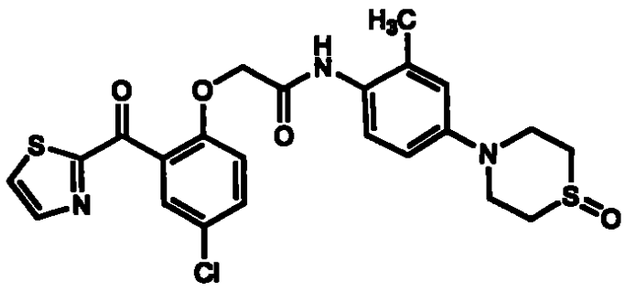
7

Ester 6 (3 1 g, 9 6 mmol), THF (30 mL), water (10 mL), EtOH (10 mL) and LiOH (1 0 g, 23 8 mmol) were used according to general procedure III The product was used in the next reaction without any further purification. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8 30 (d, J = 3Hz, 1H), 8 15 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 57 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 05 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 45 (s, 2H)

Step C:

Carboxylic acid 7 (0 1 g, 0 33 mmol), HOBt (0 05 g, 0 4 mmol), EDAC (0 09 g, 0 46 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 07 g, 0 72 mmol), DMF (6 mL) and 5-aminoindazole (0 05 g, 0 35 mmol) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2 CH_3OH as eluant to provide 5 as a tan solid (0 03 g, 25%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 55 (s, 1H), 8 46 (s, 1H), 8 21 (s, 1H), 8 05 (m, 2H), 7 77 (m, 3H), 7 54 (m, 1H), 6 99 (d, J= 8 Hz, 2H), 4 74 (s, 2H)

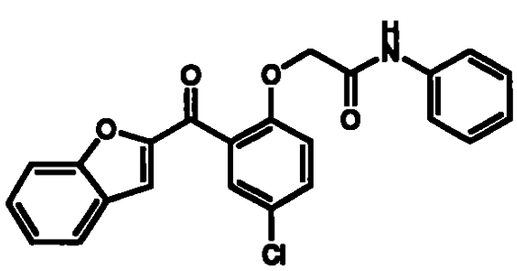
Example 3.



8

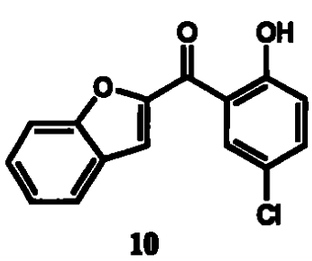
Carboxylic acid 7, HOBt (0 10 g, 75 mmol), EDAC (0 15 g, 0 79 mmol), Et_3N (0 16 mL, 0 12 g, 1 15 mmol), DMF (5 mL) and sulfoxide 399 (0 15 g, 0 68 mmol) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2 CH_3OH as eluant to afford a tan solid (0 09 g, 34%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 14 (s, 1H), 8 00 (m, 2H), 7 80 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 05 (d, J= 9 Hz, 2H), 6 87 (br s, 1H), 4 77 (s, 2H), 4 04 (m, 1H), 3 54 (m, 1H), 3 0 (m, 2H), 2 21 (s, 3H)

Example 4



9

Step A



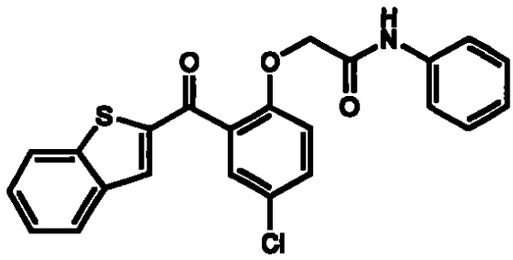
10

2-Benzofurancarboxylic acid (2 51 g, 15 48 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL), DMF (4 drops), and oxalyl chloride (1 5 mL, 2 18 g, 17 19 mmol) were used to prepare the corresponding acid chloride according to general procedure V The acid chloride was used immediately in combination with 4-chloroanisole (2 16 g, 15 15 mmol), $AlCl_3$ (3 01 g, 22 57 mmol) and CH_2Cl_2 (50 mL) according to general procedure I Compound 10 was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide 10 as a yellow solid (2.39 g, 57%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 12 05 (s, 1H), 8 48 (d, J= 3Hz, 1H), 7 82 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 73 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 42 (t, J= 7 5 Hz, 1H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H)

Step B

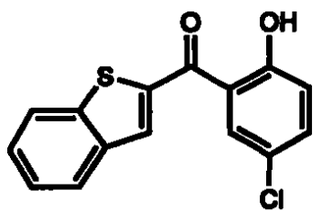
Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, a reflux condenser and nitrogen on demand were placed phenol 10 (0 14 g, 0 51 mmol), 2-chloroacetanilide (0 10 g, 0 59 mmol), K_2CO_3 (0 50 g, 3 62 mmol) and acetone (10 mL) The mixture was heated to reflux for 16 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave orange oil The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexane/ethyl acetate as eluant to provide 9 as a white solid (0 12 g, 58%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 33 (s, 1H), 7 75 (m, 5H), 7 61 (m, 3H), 7 39 (m, 3H), 7 15 (m, 2H), 4 77 (s, 2H)

Example 5



11

Step A



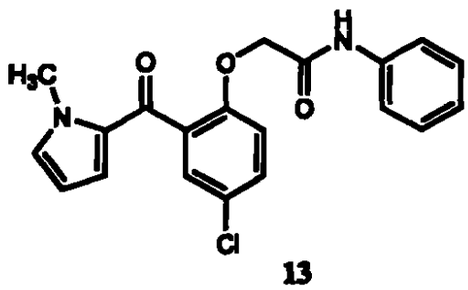
12

2-Benzothiophenecarboxylic acid (2 51 g, 14 08 mmol), CH_2Cl_2 (35 mL), DMF (4 drops), and oxalyl chloride (1 3 mL, 1 89 g, 14 9 mmol) were used to prepare the corresponding acid chloride according to general procedure V The acid chloride was used immediately in combination with 4-chloroanisole (2 08 g, 14 59 mmol), $AlCl_3$ (3 15 g, 23 62 mmol) and CH_2Cl_2 (35 mL) according to general procedure I Compound 12 was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide a yellow solid (2.25 g, 55%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 45 (s, 1H), 8 02 (m, 3H), 7 55 (m, 4H), 7 10 (d, J= 9 Hz, 1H)

Step B

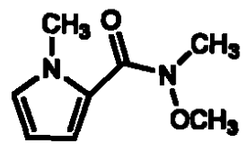
Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, a reflux condenser and nitrogen on demand were placed phenol 12 (0 22 g, 1.23 mmol), 2-chloroacetamlide (0.22 g, 1.30 mmol), K_2CO_3 (1 46 g, 10 6 mmol) and acetone (25 mL) The mixture was heated to reflux for 16 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave orange oil The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexane/ethyl acetate as eluant to afford a white solid (0.27 g, 52%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 16 (s, 1H), 7 90 (t, J= 10 Hz, 2H), 7 82 (s, 1H), 7 64 (m, 2H), 7 53 (m, 2H), 7 42 (t, J= 8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8 Hz, 2H), 7 10 (t, J= 8 Hz, 1H), 7 04 (d, J = 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H)

Example 6



13

1509
1514

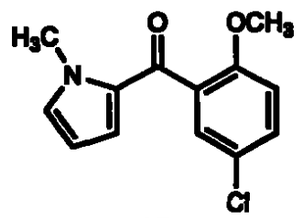


Step A

14

1-Methyl-2-pyrrolecarboxylic acid (4 75 g, 37 96 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL), DMF (0 5 mL) and oxalyl chloride (3 6 mL, 5 24 g, 41 27 mmol) were used according to general procedure V Into a separate flask were placed N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (4 45 g, 45 62 mmol), Et_3N (26 mL, 19 g, 187 mmol) and chloroform (100 mL) The resulting solution was cooled to 0 °C and the acid chloride (in 20 mL of chloroform) was added dropwise The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for an additional 1 h, after which time it was allowed to warm to RT The mixture was then poured into a separatory funnel containing chloroform and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a brown oil which was used in subsequent reactions with no further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6 95 (m, 1H), 6 78 (m, 1H), 6 15 (m, 1H), 3 94 (s, 3H), 3 73 (s, 3H), 3 36 (s, 3H)

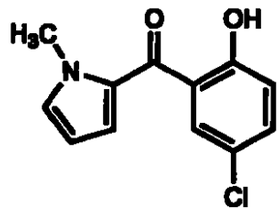
Step B



15

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (5 97 g, 26 95 mmol) and THF (75 mL) The resulting solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (19 5 mL of a 1 6 M solution in hexane, 31 2 mmol) was added via syringe The resulting solution was allowed to stir at –78 °C for 30 min and amide 14 (4.2 g, 24 97 mmol in 15 mL THF), was added via syringe. The mixture was allowed to stir at –78 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 30 min. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with

water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a viscous, clear oil which was used in subsequent reactions without any further purification.



Step C

16

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 15 (2 19 g, 8 77 mmol) and CH_2Cl_2 (80 mL) The solution was cooled to –78 °C and boron tribromide (43 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 43 mmol) was added via syringe. The resulting dark red mixture was allowed to warm to rt and stir for 2 h. The mixture was then carefully poured over ice water, giving a two-phase mixture, which was allowed to stir for 30 min. It was then poured into a separatory funnel containing water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a yellow solid (1 56 g, 75%) which was used in subsequent reactions without any further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8 11 65 (s, 1H), 7 90 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 43 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 02 (m, 2H), 6 91 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4 01 (s, 3H)

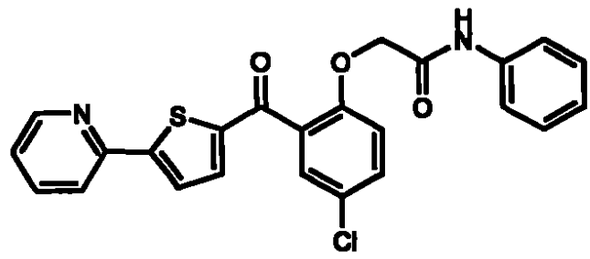
Step D:

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, a reflux condenser and nitrogen on demand were placed phenol 16 (0 15 g, 0 64 mmol), 2'-chloroacetanilide (0 13 g, 0 78 mmol), K_2CO_3 (0 47 g, 3 39 mmol) and acetone (10 mL) The resulting mixture was heated to reflux for 1 8 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexane/ethyl acetate to afford 13 as a white solid (0 18 g, 77%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300

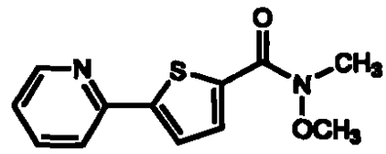
1512 1510

MHz) δ 9 69 (s, 1H), 7 81 (d, J= 9 Hz, 2H), 7 54 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 47 (dd, J= 6, 3 Hz, 1H), 7 38 (t, J= 6Hz, 2H), 7 16 (t, J= 6 Hz, 1H), 7 03 (m, 2H), 6 75 (m, 1H), 6 23 (m, 1H), 4 75 (s, 2H), 4 17 (s, 3H)

Example 7



17

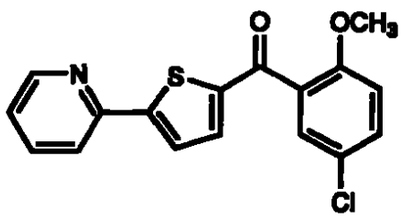


18

Step A:

5-(2-pyridyl)thiophene-2-carboxylic acid (2 62 g, 12 77 mmol), oxalyl chloride (1 4 mL, 2 04 g, 16 05 mmol), DMF (0 25 mL) and CH_2Cl_2 (25 mL) were used according to general procedure V The acid chloride was used immediately in the next step without any further purification. Into a separate flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1 63 g, 16 71 mmol), Et_3N (9 mL, 6 53 g, 64 57 mmol) and CH_2Cl_2 (25 mL) The resulting solution was cooled to 0 °C, and the acid chloride (in 1 0 mL of CH_2Cl_2) was added dropwise When the addition was complete, the mixture was allowed to stir at 0 °C for an additional 30 min, and then was allowed to warm to rt and stir for an additional 1h The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure leaving a white solid (2 69 g, 85%) The product was used in subsequent steps without any further purification ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 64 (d, J

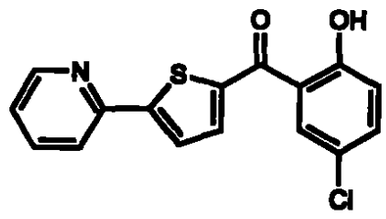
= 3 Hz, 1H), 8 00 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 75 (m, 2H), 7 60 (d, J= 6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3 88 (s, 3H), 3 43 (s, 3H)



Step B.

19

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (2 42 g, 10 93 mmol) and THF (35 mL) The solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (7 5 mL of a 1 6 M solution in hexane, 12 mmol) was added via syringe The resulting yellowish mixture was allowed to stir at – 78 °C for 30 min, after which time amide 18 (2 25 g, 9 06 mmol) in THF (10 mL) was added slowly The resulting mixture was allowed to stir at –78 °C for 30 min and it was then allowed to warm to rt and stir for an additional 1 h. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was further purified by flash chromatography using 7 3 hexane/ethyl acetate to afford a yellow solid (1 42 g, 48%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 66 (d, J= 6 Hz, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 64 (d, J= 6 Hz, 1H), 7 56 (d, J= 6 Hz, 1H), 7 45 (m ,2H), 7 30 (m, 2H), 6 18 (d, J= 6 Hz, 1H), 3 84 (s, 3H)



Step C.

20

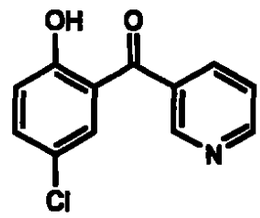
Into a round-bottom flask equipped with a stir bar, and nitrogen on demand were placed ketone 19 (1 42 g, 4 31 mmol) and CH_2Cl_2 (70 mL) The mixture was cooled to –78 °C

1513/1511

and boron tribromide (20 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 20 mmol) was added via syringe The resulting dark red mixture was allowed to stir at –78 °C for 1 h and it was then allowed to warm to rt and stir for an additional 1 h. The mixture was carefully poured over ice water and the resulting two-phase mixture was allowed to stir for 30 min. It was then poured into a separatory funnel containing CH_2Cl_2 and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a tan solid (1 32 g, 97%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 55 (s, 1H), 8 70 (d, J= 6 Hz, 1H), 8 00 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 82 (m, 3H), 7 75 (d, J= 3Hz, 1H), 7 51 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 34 (m, 1H), 7 08 (d, J= 9 Hz, 1H)

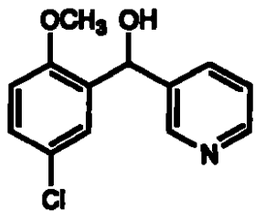
Step D.

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed phenol 20 (0 13 g, 0 42 mmol), 2'-chloroacetanilide (0 10 g, 0 57 mmol), K_2CO_3 (0 29 g, 2 09 mmol) and acetone (10 mL) The resulting mixture was heated to reflux for 18 h, after which time it was allowed to cool to RT and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 65 35 hexane/ethyl acetate as eluant to afford 17 as a white solid (0 16 g, 85%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 34 (s, 1H), 8 70 (d, J= 6 Hz, 1H), 7 80 (m, 3H), 7 68 (m, 3H), 7 55 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 35 (m, 4H), 7 14 (t, J= 6 Hz, 1H), 7 07 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H)



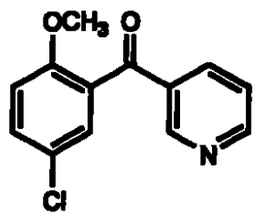
21

Step A



22

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (7 02 g, 31 69 mmol) and diethyl ether (Et_2O, 75 mL). The resulting solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (21 mL of a 1 6 M solution in hexane, 33.6 mmol) was added via syringe The resulting mixture was allowed to stir at –78 °C for 15 min, after which time 3-pyridinecarboxaldehyde (3 73 g, 34 82 mmol) was added slowly The resulting solution was allowed to stir at –78 °C for 30 min after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 30 min. The mixture was poured into a separatory funnel containing Et_2O and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a clear, viscous oil (6 97 g, 88%) which was used without any further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 65 (s, 1H), 8 53 (d, J= 3Hz, 1H), 7 80 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 40 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 31 (m, 3H), 6 84 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 10 (s, 1H), 3 82 (s, 3H).



Step B

23

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed alcohol 22 (6 97 g, 28 mmol), manganese dioxide (MnO_2, 20 27 g, 233 mmol) and $CHCl_3$ (200 mL) The resulting suspension was allowed heated to reflux for 1 h, after which time

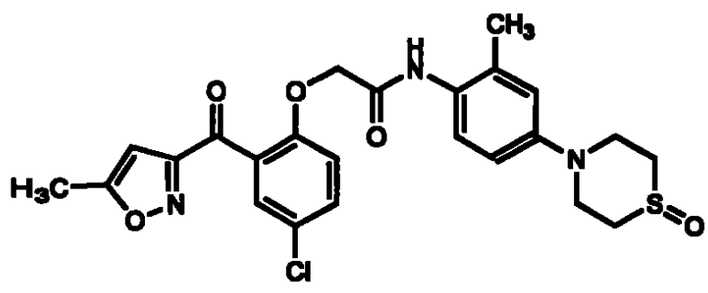
1514 1512

it was allowed to cool to rt. The suspension was then filtered through a pad of celite, which was washed with several portions of CH_2Cl_2 The solvents were removed under reduced pressure to afford a tan solid (6 55 g, 95%) The solid was used in subsequent reactions without any further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 94 (d, J= 3 Hz, 1H), 8 81 (dd, J= 6, 3 Hz, 1H), 8 19 (m, 1H), 7 49 (m, 2H), 6 98 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 74 (s, 3H)

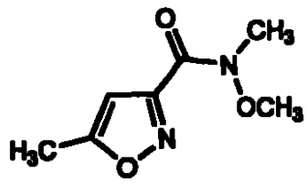
Step C

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed ketone 23 (6 55 g, 26 45 mmol) and CH_2Cl_2 (200 mL) The resulting solution was cooled to –78 °C and boron tribromide (50 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 50 mmol) was added via syringe The resulting solution was allowed to stir at –78 °C for 1 h, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 30 min. The mixture was carefully poured over ice water and the resulting two-phase system was stirred for 30 min It was then poured into a separatory funnel containing water and CH_2Cl_2 The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 21 as a yellow solid (5 25 g, 85%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 77 (s, 1H), = 3 Hz, 1H), 8 90 (dd, J = 3, 1 5 Hz, 1H), 8 07 (m, 1H), 7 55 (m, 3H), 7 11 (m, 1H)

Example 9



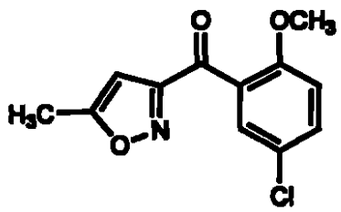
24



Step A.

25

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (7 79 g, 79 86 mmol), Et_3N (24 mL, 172 2 mmol) and $CHCl_3$ (150 mL) The resulting solution was cooled to 0 °C and 5-Methyl-3-isoxazolecarbonyl chloride (10 0 g, 68 70 mmol) in $CHCl_3$ (15 mL) was added dropwise, after which the resulting solution was allowed to stir at 0 °C for 1h. The mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a clear oil (10 53 g, 90%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6 92 (s, 1H), 3 75 (br s, 6 H), 2 44 (s, 3H)

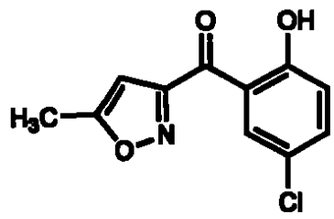


Step B.

26

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (5 02 g, 22 66 mmol) and Et_2O (150 mL). The solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (15 6 mL of a 1 6 M solution in hexane, 24 96 mmol) was added via syringe The resulting solution was allowed to stir at –78 °C for 15 min and then amide 25 (4 03 g, 23 68 mmol) in Et_2O (20 mL) was added slowly, after which time the solution was allowed to stir at –78 °C for 30 min. It was then allowed to warm to rt and stir for an additional 2 h The mixture was then poured over ice water and the two-phase system was stirred for 30 min. It was then poured into a separatory funnel containing Et_2O and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over

$MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to provide a white solid (5 37 g, 94%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 51 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 42 (dd J= 6, 3 Hz, 1H), 6 92 (d, J = 6 Hz, 1H), 6 45 (s, 1H), 3 76 (s, 3H), 2 49 (s, 3H)

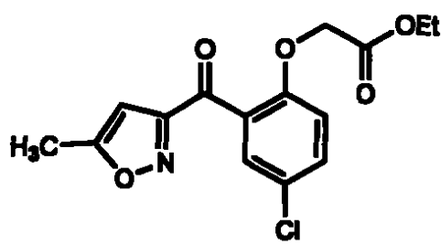


Step C

27

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed ketone **26** (5 36 g, 21 30 mmol) and CH_2Cl_2 (100 mL) The solution was cooled to –78 °C and boron tribromide (40 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2) was added via syringe. The resulting dark red solution was allowed to stir at –78 °C for 1 h, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 2 h The mixture was then carefully poured over ice water and the resulting two-phase system was stirred for 30 min. The mixture was then poured into a separatory funnel containing Et_2O and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a tan solid (5 44 g) which was used in subsequent reactions without any further purification.

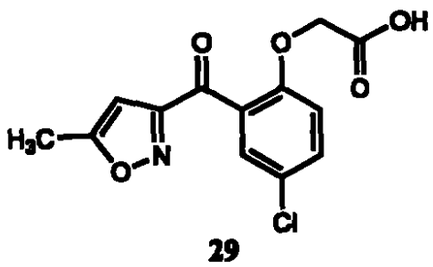
Step D.



28

Phenol 27 (5 44 g crude weight, 21 mmol), ethyl bromoacetate (2 3 mL, 20 74 mmol), K_2CO_3 (12 32 g, 89 14 mmol) and acetone (150 mL) were used according to general procedure II The product was used in subsequent reactions without any further purification.

Step E.



29

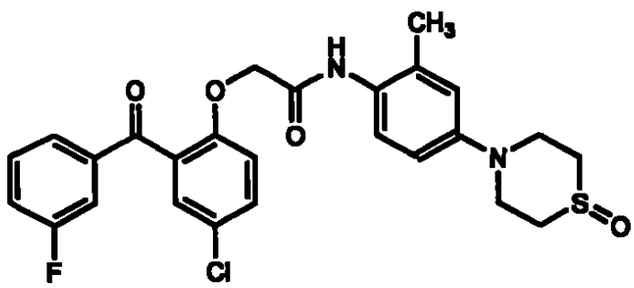
Ester 28 (21 mmol), THF (35 mL), EtOH (15 mL), water (15 mL) and LiOH (2 04 g, 48 62 mmol) were used according to general procedure III Trituration with hexane provided 29 as a white foam, which was used in subsequent reactions without any further purification.

Step F

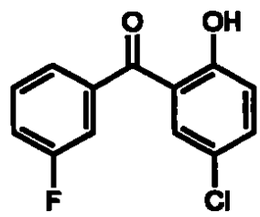
Acid 29 (0 215 g, 0 727 mmol), HOBt (0 112 g, 0 829 mmol), EDAC (0 198 g, 1 03 mmol), Et_3N (0 25 mL, 1 79 mmol), DMF (5 mL) and sulfoxide 399 (0 198 g, 0 884 mmol) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to afford 24 as a tan solid (0 124 g, 34%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8 78 (s, 1H), 7 77 (d, J= 4 Hz, 1H), 7 53-7 47 (m, 2H), 6 97 (d, J= 8 Hz, 1H), 6 80 (m, 2H), 6 49 (s, 1H), 4 69 (s, 2H), 3 98-3 92 (m, 2H), 3 53 (m, 2H), 2 94-2 84 (m, 4H), 2 18 (s, 3H), 1 55 (s, 3H)

Example 10:

ISA6/514



30

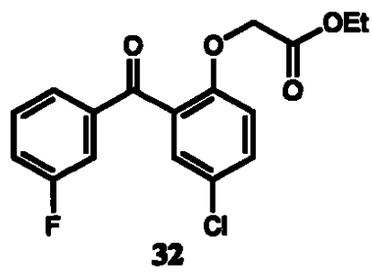


Step A

31

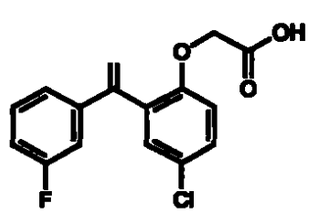
4-Chloroanisole (4 06 g, 28 47 mmol), 3-fluorobenzoyl chloride (4 53 g, 28 57 mmol), $AlCl_3$ (6 23 g, 46 72 mmol) and CH_2Cl_2 (100 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide the 31 as a yellow solid (2 60 g, 36%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 80 (s, 1H), 7 50 (m, 6H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H)

Step B



32

Phenol 31 (2 60 g, 10 37 mmol), ethyl bromoacetate (1 3 mL, 11 72 mmol), K_2CO_3 (7 15 g, 51 73 mmol), and acetone (80 mL) were used according to general procedure II The product was used in subsequent reactions without any further purification.



Step C

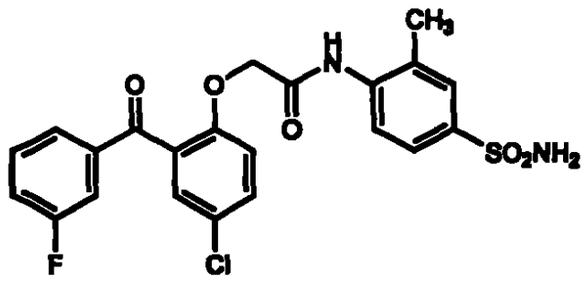
33

Ester 32 (10 mmol), THF (30mL), EtOH (10 mL), water (10 mL) and LiOH (1 02 g, 24 31 mmol) were used according to general procedure III to afford 33 as a white solid (3 01 g, 98%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 71-7 38 (m, 6H), 6 91 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 26 (s, 2H)

Step D

Acid 33 (0 22 g, 0 71 mmol), HOBt (0 115 g, 0 851 mmol), EDAC (0.205 g, 1 07 mmol) Et_3N (0 25 mL, 1 79 mmol), DMF (5 mL) and sulfoxide 399 (0 185 g, 0 826 mmol) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 30 as a white solid (0 05 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7 58-7.38 (m, 6H), 7 28 (m, 1H), 7 01 (d, J= 8 Hz, 1H), 6 76 (m, 2H), 4 66 (s, 2H), 3 98-3 91 (m, 2H), 3 53 (m, 2H), 2 91-2 83 (m, 4H), 1 54 (s, 3H)

Example 11:

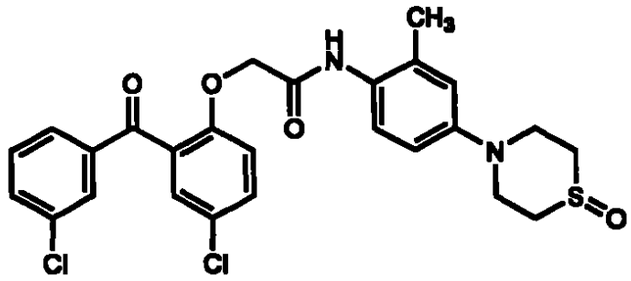


34

Carboxylic acid 33 (O 224 g, 0 726 mmol), oxalyl chloride (0 2 mL, 2 29 mmol), and CH_2Cl_2 (4 mL) were used according to general procedure V Into a separate flask were placed sulfonamide 466 (0 158 g, 0 848 mmol), Et_3N (0.25 mL, 1 79 mmol) and acetonitrile (CH_3CN, 8 mL) The mixture was cooled to 0 °C and the acid chloride (in 2 mL CH_3CN) was added dropwise over several minutes The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 5 h The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine,

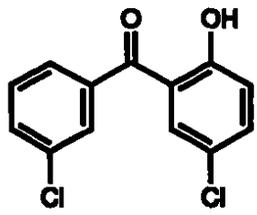
dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 34 as a white solid (0 117 g, 34%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 39 (s, 1H), 7 71-7 52 (m, 9H), 7 31-7 27 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2 21 (s, 3H)

Example 12



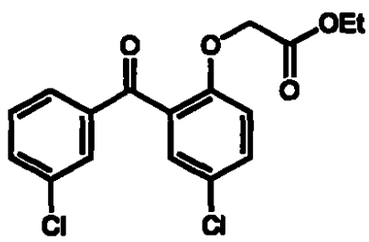
35

Step A



36

4-Chloroanisole (4 02 g, 28 19 mmol), 3-chlorobenzoyl chloride (3 8 mL, 4 94 g, 28.22 mmol), $AlCl_3$ (5 62 g, 42 15 mmol) and CH_2Cl_2 (75 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide 36 as a yellow solid (5 35 g, 71%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1 72 (s, 1H), 7 64 (s, 1H), 7 58 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 53-7 44 (m, 4H), 7 03 (d, J= 12 Hz, 1H)

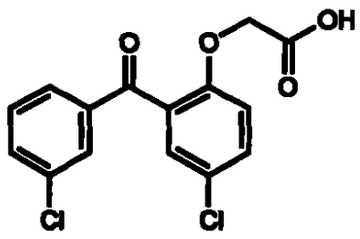


Step B:

37

Phenol 36 (5 35 g, 20 03 mmol), ethyl bromoacetate (2 5 mL, 22 54 mmol), K_2CO_3 (12 91 g, 93 41 mmol), and acetone (125 mL) were used according to general procedure II The product was used in subsequent reactions without any further purification.

Step C



38

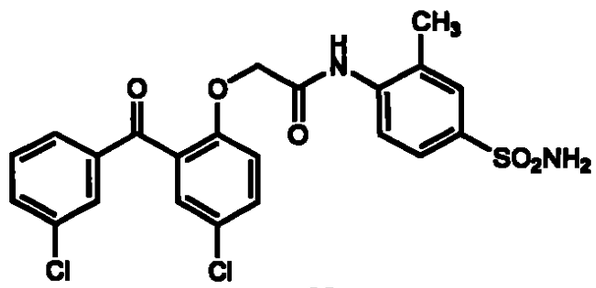
Ester 37 (20 mmol), THF (60 mL), EtOH (15 mL), water (15 ml) and LiOH (2 09 g, 49 81 mmol) were used according to general procedure III The product was used in subsequent reactions without any further purification.

Step D:

Carboxylic acid 38 (0 29 g, 0 892 mmol), sulfoxide 399 (0 24 g, 1 07 mmol), EDAC (0 261 g, 1 36 mmol), HOBt (0 142 g, 1 05 mmol) and DMF (7 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used The product was purified by flash chromatography using 97 3 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 35 as a tan solid (0 34 g, 72%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7 86 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 72 (d, J = 6Hz, 1H), 7 60-7 43 (m, 4H), 7 07 (d, J = 9 Hz, 2H), 6 85-6 82 (m, 3H), 4 72 (s, 2H), 4 06-3 98 (m, 2H), 3 62 -3 55 (m, 2H), 3 00-2 90 (m, 4H), 2 18 (s 3H)

Example 13

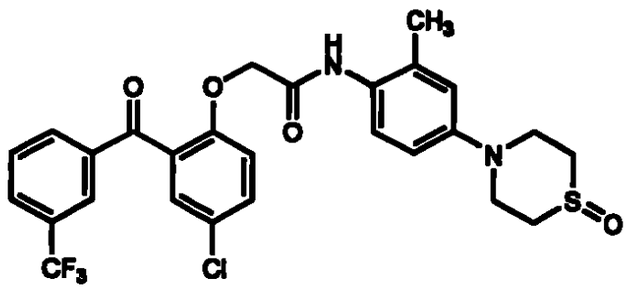
1516
4518



39

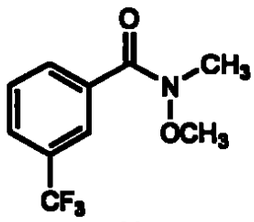
Carboxylic acid 38 (0 229 g, 0 704 mmol), oxalyl chloride (0 2 mL, 2.29 mmol) and CH_2Cl_2 (4 mL) were used according to general procedure V Into a separate flask were placed sulfonamide 466 (0 156 g, 0 838 mmol), Et_3N (0 25 mL, 1 79 mmol) and CH_3CN (8 mL) The acid chloride (in 2 mL of CH_3CN) was added dropwise over several minutes. The resulting solution was allowed to stir at 0 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 5 h The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 39 as a white solid (0 110 g, 32%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7 82-7 53 (m, 9H), 7 30 (m, 3H), 4 84 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)

Example 14.



40

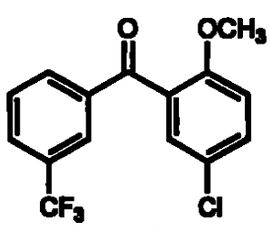
Step A



41

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3 16 g, 32 40 mmol), Et_3N (9 mL, 64 57 mmol) and $CHCl_3$ (85 mL) The solution was cooled to 0 °C and 3-trifluoromethylbenzoyl chloride (4 mL, 5 53 g, 26 52 mmol) was added dropwise over several minutes The resulting solution was allowed to stir at 0 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 30 min. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to provide a clear oil which was used without any further purification.

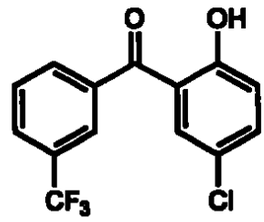
Step B·



42

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (5 23 g, 23 61 mmol) and Et_2O (100 mL) The solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (17 mL of a 1 6 M solution in hexane, 27.2 mmol) was added dropwise The resulting mixture was allowed to stir at –78 °C for 15 min, after which time amide **41** (5 56 g, 23 84 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir at – 78 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 2 h The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine,

dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave a yellow oil, which was used in subsequent reactions without any further purification.

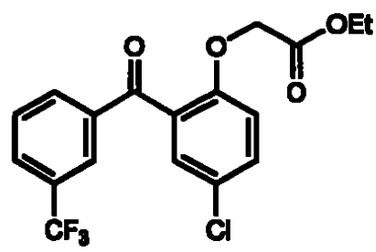


Step C

43

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed **42** (23 mmol) and CH_2Cl_2 (150 mL) The solution was cooled to –78 °C and boron tribromide (35 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 35 mmol) was added dropwise over several minutes The resulting dark mixture was allowed to stir at –78 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 1h. The mixture was carefully poured over ice and the two-phase mixture was stirred for 30 min. It was then poured into a separatory funnel containing CH_2Cl_2 and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a yellow solid (5 04 g, 73%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 76 (s, 1H), 8.25-7 84 (m, 3H), 7 73 (t, J= 9 Hz, 1H), 7 56-7 52 (m, 2H), 7 12 (d, J= 9 Hz, 1H)

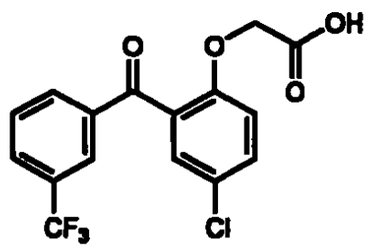
Step D



44

Phenol 43 (5 04 g, 16 76 mmol), ethyl bromoacetate (2 1 mL, 18 94 mmol), K_2CO_3 (9 01 g, 65 19 mmol) and acetone (100mL) were used according to general procedure II Removal of the solvents under reduced pressure afforded 44 as an oil (6 28 g, crude weight), which was used in subsequent reactions without any further purification

Step E.



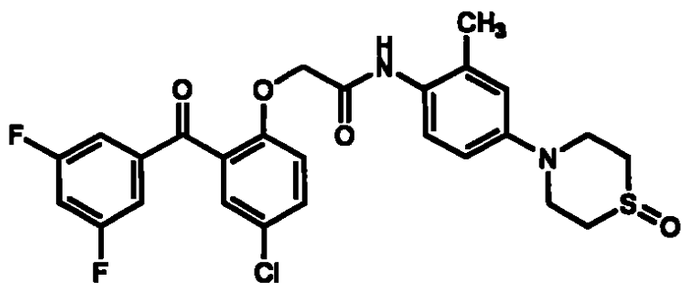
45

Ester 44 (6.28 g, crude weight, 16.24 mmol), THF (50 mL), water (25 mL) and EtOH (25 mL) were used according to general procedure IV Removal of the solvents under reduced pressure provided acid 45 as a white solid (2 81 g, 48%) which was used without any further purification.

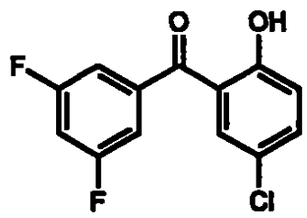
Step F:

Carboxylic acid 45 (0 208 g, 0 58 mmol), sulfoxide 399 (0 152 g, 0 679 mmol), EDAC (0 19 g, 0 991 mmol), HOBt (0 103 g, 0 76 mmol) and DMF (5 ML) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH to provide 40 as an off-white solid (0.23 g, 70%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 19 (d, J= 9 Hz, 2H), 8 01 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 88 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 66 (t, J= 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 50 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 44 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 83 (m, 3H), 4 72 (s, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 62-3 54 (m, 2H), 3 0-2 89 (m, 4H), 2 16 (s, 3H)

Example 15



46

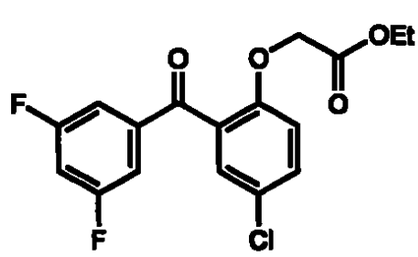


Step A

47

4-Chloroanisole (4 12 g, 28 89 mmol), 3,5-difluorobenzoyl chloride (5 0 g, 28 3 mmol), $AlCl_3$ (5 65 g, 42 37 mmol) and CH_2Cl_2 (75 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide a yellow solid (2 72 g, 36%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 64 (s, 1H), 7 54 (m, 2H), 7 23 (m, 2H), 7 11 (m, 2H)

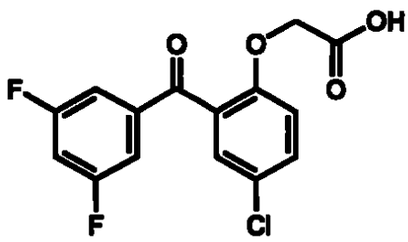
Step B



48

Phenol 47 (2 72 g, 10 13 mmol), ethyl bromoacetate (1 3 mL, 11 7 mmol), K_2CO_3 (5 28 g, 38 2 mmol) and acetone (100 mL) were used according to general procedure II Removal of the solvents under reduced pressure afforded 48 as a clear oil (3 8 g, crude weight) that was used without any further purification

Step C·



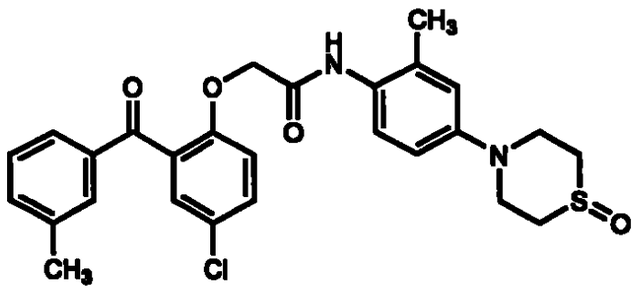
49

Ester 48 (10 mmol), THF (50 mL), water (25 mL) and EtOH (25 mL) were used according to general procedure III Removal of the solvents under reduced pressure afforded 49 as a white solid, which was used in subsequent reactions without any further purification.

Step D.

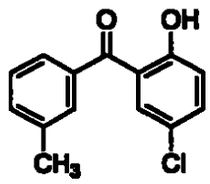
Carboxylic acid 49 (0 20 g, 0 612 mmol), sulfoxide 399 (0 167 g, 1.22 mmol), EDAC (0.23 g, 1.2 mmol), HOBt (0 106 g, 0 784 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used. The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant, followed by trituration with Et_2O, afforded 46 as an off-white solid (0.24 g, 74%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 29 (s, 1H), 7 61-7 54 (m, 2H), 7 42 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 38 (m, 1H), 7 08 (m, 2H), 6 85 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 4 73 (, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 62-3 55 (m, 2H), 2 94-2 89 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)

Example 16

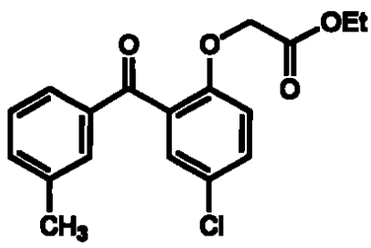


50

Step A.



4-Chloroanisole (4 16 g, 29 17 mmol), 3-methylbenzoyl chloride (4 42 g, 28 59 mmol), $AlCl_3$ (6 12 g, 45 9 mmol) and CH_2Cl_2 (150 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/CH_2Cl_2 as eluant to provide **50** as yellow solid (1 54 g, 22%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8 11 91 (s, 1H), 7 54 (d, J= 4 Hz, 1H), 7 47-7 39 (m, 5H), 7 02 (d, J= 8 Hz, 1H), 2 44 (s, 3H)

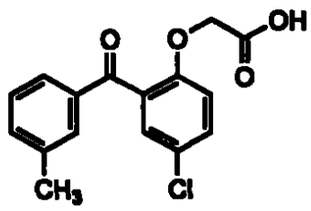


Step B·

51

Phenol **50** (1 54 g, 6 24 mmol), ethyl bromoacetate (0 8 mL, 7.21 mmol), K_2CO_3 (3 15 g, 22 79 mmol) and acetone (35 mL) were used according to general procedure II Removal

of the solvents under reduced pressure afforded 51 as a clear oil that was used without any further purification.



Step C

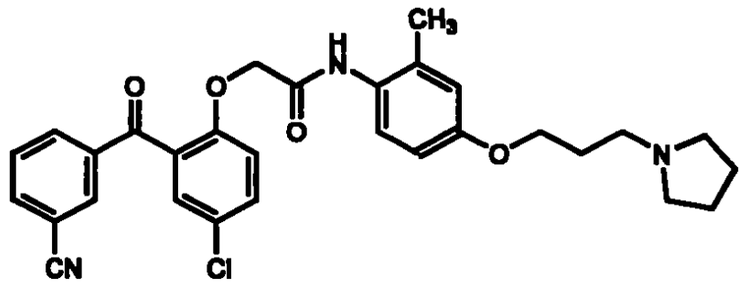
52

Ester 51 (6 3 mmol), lithium hydroxide (0 700 g, 16 68 mmol), THF (20 mL), water (10 mL) and EtOH (10 mL) were used according to general procedure III Removal of the solvents under reduced pressure afforded 52 as a white solid (1 82 g, 96%) which was used without any further purification.

Step D

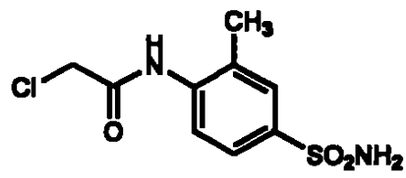
Carboxylic acid 52 (0 21 g, 0 70 mmol), sulfoxide 399 (0 19 g, 0 853 mmol), EDAC (0 212 g, 1 11 mmol), HOBt (0 121 g, 0 895 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used. The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 50 as an off-white solid (0 09 g, 25%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 13 (s, 1H), 7 69-7 30 (m, 8H), 7 04 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 81 (m, 3H), 4 69 (s, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 60-3 51 (m, 2H), 2 93-2 85 (m, 4H), 2 38 (s, 3H), 2 14 (s, 3H).

Example 17



53

Carboxylic acid 129 (0 316 g, 1 00 mmol), amine 143 (0.241 g, 1 03 mmol), EDAC (0.251 g, 1 31 mmol), HOBt (0 167 g, 1.24 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used. The product was purified

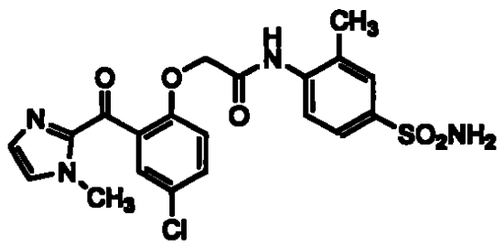


54

by flash chromatography using 9 1 $CHCl_3/CH_3OH$ as eluant to provide 53 as a tan powder (0 082 g, 15%)

Into a round-bottom flask were placed aniline 466 (0 246 g, 1 32 mmol), Et_3N (0 9 mL, 0 65 g, 6 5 mmol), $CHCl_3$ (5 mL) and CH_3CN (5 mL) The resulting mixture was cooled to 0 °C and 2-chloroacetyl chloride (0 2 mL, 2 51 mmol) was added dropwise over several minutes The mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 minutes and was then allowed to warm to rt and stir for an additional 30 minutes The mixture was then poured into a separatory funnel containing H_2O and ethyl acetate The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a dark, green oil Several portions of hexane were added and subsequently removed under reduced pressure to afford 54 as a green solid, which was used without any further purification. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 84 (s, D 1H), 7 69 (m, 3H), 7 31 (s, 2H), 4 38 (s, 2H), 2 31 (s, 3H)

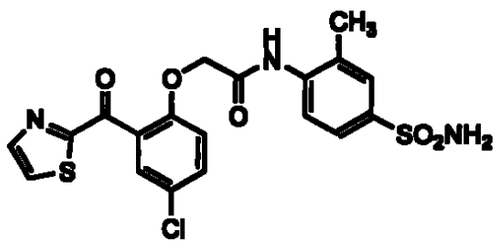
Example 18



55

Into a round-bottom flask were placed amine 54 (0 16 g, 0 61 mmol), phenol 185 (0 14 g, 0 60 mmol), K_2CO_3 (0 66 g, 4 8 mmol) and acetone (10 mL) The resulting mixture was allowed to heat to reflux and stir overnight. The mixture was then allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH to provide 55 as an off-white solid (0 02 g, 7%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 74 (s, 1H), 7 63-7 53 (m, 4H), 7.26-7 19 (m, 4H), 6 97 (s, 2H), 4 81 (s, 2H), 3 99 (s, 3H), 2 08 (s, 3H)

Example 19



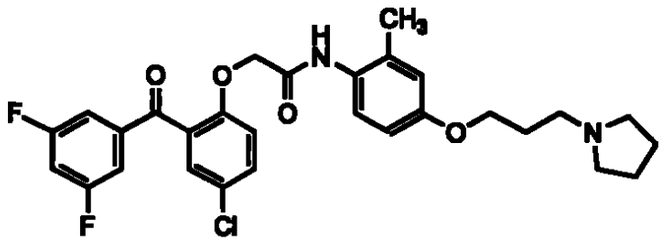
56

Into a round-bottom flask were placed amine 54 (0 16 g, 0 62 mmol), K_2CO_3 (0 51 g, 3 7 mmol), phenol 4 (0 22 g, 0 90 mmol) and acetone (5 mL) The same procedure was followed as in example 55 The product was purified by flash chromatography using 97 3 $CHCl_3/CH_3OH$ to provide 56 as a tan solid (0 03 g, 10%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)

1521
1523

δ 9 39 (s, 1H), 8 33 (d, J= 3 Hz, 1H), 8 16 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 83-7 64 (m, 5H), 7 39-7 30 (m, 3H), 4 86 (s, 2H), 2 23 (s, 3H)

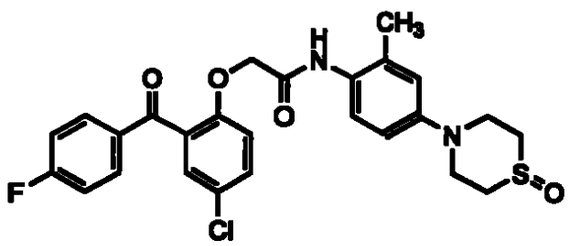
Example 20



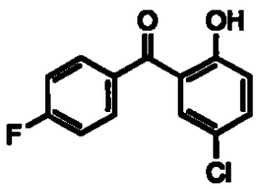
57

Acid 49 (0 351 g, 1 07 mmol), amine 143 (0 253 g, 1 08 mmol), EDAC (0 341 g, 1 78 mmol), HOBt (0 193 g, 1 43 mmol) and DMF (7 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used. The product was purified by flash chromatography using 9 1 $CHCl_3/CH_3OH$ to provide a tan solid (0 09 g, 15%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 19 (s, 1H), 7 49 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 42 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 33 (d, J = 3 Hz, H), 7.27 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 19 (m, 1H), 7 01-6 96 (m, 2H), 6 65-6 63 (m, 2H), 4 62 (s, 2H), 4 00-3 96 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 76 (m, 2H), 3 23-3 15 (m, 2h), 2 75 (m, 2H), 2 39-2 12 (m, 6H), 2 09 (s, 3H)

Example 21



58

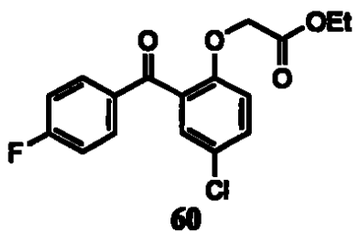


Step A.

59

4-Fluorobenzoyl chloride (3 2 mL, 27 08 mmol), 4-chloroanisole (3 98 g, 27 91 mmol), aluminum chloride (5 78 g, 43 34 mmol) and dichloromethane (120 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/ethyl acetate to provide 59 as a yellow solid (3 48 g, 51%)

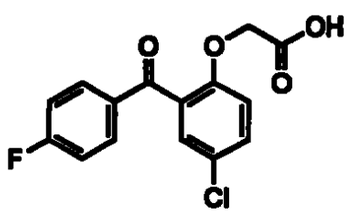
Step B



60

Phenol 59 (3 48 g, 13 88 mmol), ethyl bromoacetate (1 7 mL, 15 32 mmol), K_2CO_3 (7 74 g, 56 0 mmol) and acetone were used according to general procedure II to provide 60 as a white solid, which was washed with several portions of ether, dried in vacuo and used in subsequent reactions without any further purification.

Step C.



61

Ester 60 (4 7 g, 13 9 mmol), lithium hydroxide (1 45 g, 34 56 mmol), water (20 mL), THF (40 mL) and EtOH (20 mL) were used according to general procedure III to afford 61 as a viscous, clear oil Ether was added to the oil causing a white solid to form, which was

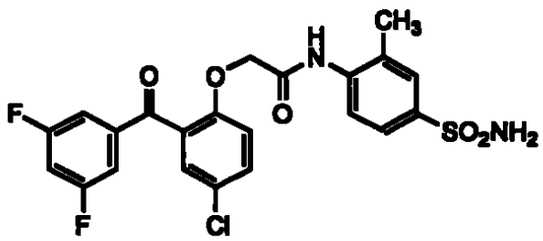
1522
4524

filtered and dried to provide 61 as a white solid, which was used without any further purification.

Step D

Carboxylic acid 61 (0 237 g, 0 786 mmol), sulfoxide 399 (0 198 g, 0 88 mmol), EDAC (0 285 g, 1 49 mmol), HOBt (0 131 g, 0 97 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 58 as a tan solid (0 280 g, 71%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8 95 (s, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 66 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 49 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 36 (t, J= 6 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 14 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 84 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 3 75 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 2 91 (m, 2H), 2 71 (m, 2H), 2 03 (s, 3H)

Example 22

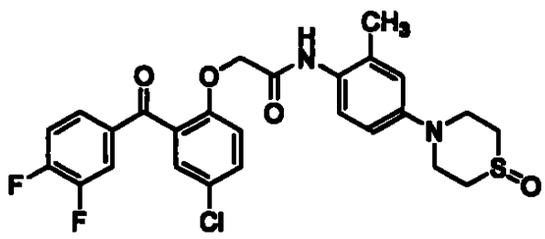


62

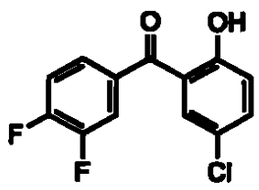
Carboxylic acid 49 (0 123 g, 0 377 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (2 drops) and chloroform (5 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, sulfonamide 466 (0 07 g, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (0 13 g, 1 55 mmol), water (1 mL) and acetone (5 mL) were used according to general procedure VI to afford 62 as a tan solid (0 07 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 46 (s, 1H), 7 68-7 45 (m, 8H), 7 28 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

Example 23

92



63

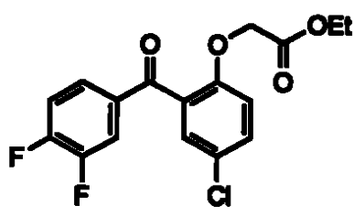


Step A:

64

3,4-Difluorobenzoyl chloride (5 01 g, 28 37 mmol), 4-chloroanisole (4 04 g, 28 33 mmol), aluminum chloride (5 61 g, 42 07 mmol) and dichloromethane (100 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/ethyl acetate as eluant to provide 64 as a yellow solid (2 65 g, 35%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 64 (s, 1H), 7 64-7 30 (m, 5H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H)

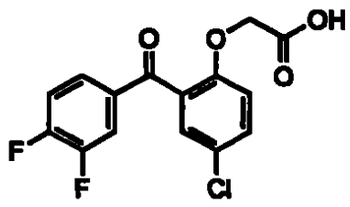
Step B:



65

Phenol 64 (2 65 g, 9 86 mmol), ethyl bromoacetate (1 20 mL, 10 82 mmol), K_2CO_3 (5 37 g, 38 85 mmol) and acetone (35 mL) were used according to general procedure II to provide 65 as white solid (3 39 g, 96%) that was used without any further purification.

Step C



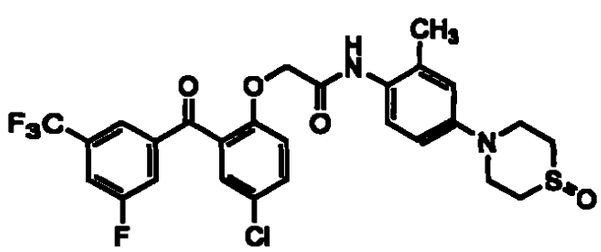
66

Ester 65 (3 39 g, 9 56 mmol), lithium hydroxide (0 80 g, 19 07 mmol), water (20 mL), THF (40 mL) and EtOH (20 mL) were used according to general procedure III to provide 66 as a white solid which was used without any further purification.

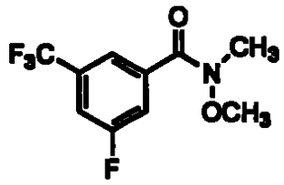
Step D

Carboxylic acid 66 (0 146 g, 0 447 mmol), sulfoxide 399 (0 096 g, 0 429 mmol), EDAC (0 183 g, 0 955 mmol), HOBt (0 077 g, 0 569 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 63 as a tan solid (0 150 g, 63%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 35 (s, 1H), 7 79-7 56 (m, 3H), 7 41 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 32 (m, 2H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 87 (br s, 1H), 4 73 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 3 02 (m, 4H), 1 62 (s, 3H)

Example 24



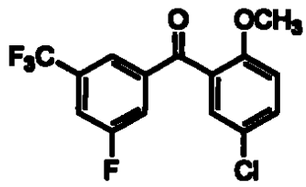
67



Step A:

68

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2 80 g, 28 7 mmol), Et_3N (9 0 mL, 64 57 mmol) and $CHCl_3$ (50 mL) The solution was cooled to 0 °C and 3-trifluoromethyl-5-fluorobenzoyl chloride (5 0 g, 22 07 mmol) was added dropwise over several minutes. The resulting solution was allowed to stir at 0 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 30 min. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to provide 68 as a clear oil which was used without any further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 83 (s, 1H), 7 65 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 46 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 59 (s, 3H), 3 42 (s, 3H)



Step B

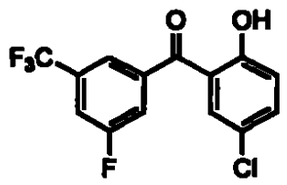
69

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-bromo-4-chloroanisole (4 05 g, 18.29 mmol) and Et_2O (75 mL) The solution was cooled to –78 °C and n-butyl lithium (13 mL of a 1 6 M solution in hexane, 20 8 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stir at –78 °C for 15 min, after

1524
1576

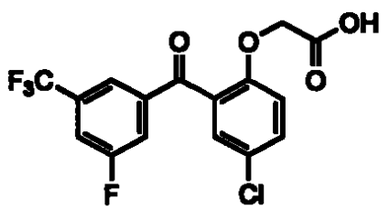
which time amide 68 (5 04 g, 20 07 mmol) was added dropwise The mixture was allowed to stir at – 78 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 2 h. The mixture was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure afford 69 as a yellow solid (6 14 g, 92%), which was used in subsequent reactions without any further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 84 (s, 1H), 7 68 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 58-7 51 (m, 2H), 7 44 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 00 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 74 (s, 3H).

Step C



70

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 69 (6 14 g, 18 46 mmol) and CH_2Cl_2 (100 mL) The solution was cooled to –78 °C and boron tribromide (50 mL of a 1 0 M solution in CH_2Cl_2, 50 mmol) was added dropwise over several minutes The resulting dark mixture was allowed to stir at –78 °C for 30 min, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 1h. The mixture was carefully poured over ice and the two-phase mixture was stirred for 30 min. It was then poured into a separatory funnel containing CH_2Cl_2 and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 70 as a yellow solid (5 68 g, 96%), which was used without any further purification ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 61 (s, 1H), 7 77 (s, 1H), 7 65-7 54 (m, 3H), 7 47 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 12 (d, J= 9 Hz, 1H)



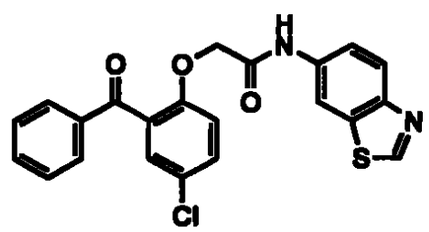
Step D

71

Phenol 70 (5 68 g, 17 83 mmol), ethyl bromoacetate (2 mL, 18 03 mmol), K_2CO_3 (9 61 g, 69 53 mmol) and acetone (35 mL) were used according to general procedure II to provide the ester as a yellow, viscous oil which was used without any further purification. The ester (6 83 g, 16 88 mmol), lithium hydroxide (1 42 g, 33 84 mmol), water (20 mL), THF (50 mL) and EtOH (20 mL) were used according to general procedure III The product was washed with several portions of ether to provide 71 as a white solid that was used without any further purification.

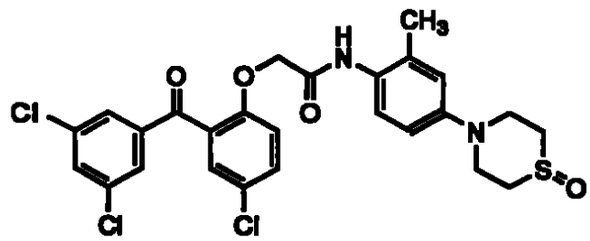
Step E

Carboxylic acid 71 (0 168 g, 0 445 mmol), sulfoxide 399 (0 098 g, 0 438 mmol), EDAC (0 211 g, 1 10 mmol), HOBt (0 076 g, 0 562 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH as eluant to provide 67 as a white solid (0 18 g, 69%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7 92 (s, 1H), 7 73 (d, J= 6 Hz, 1H), 7 64-7 59 (m, 3H), 7 44 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 10 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 90 (m, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 03 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 3 02 (m, 4H), 2 21 (s, 3H)



Example 25

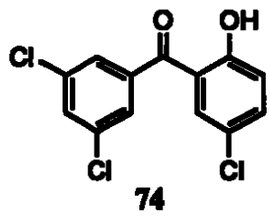
Carboxylic acid 105 (0 195 g, 0 65 mmol), 6-aminobenzthiazole (Lancaster, 0 105 g, 0 70 mmol), EDAC (0.23 g, 1 20 mmol), HOBt (0 105 g, 0 78 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV, with the exception that no Et_3N was used. The product was purified by flash chromatography using 1 1 hexane/ethyl acetate as eluant to provide 72 as a white solid (0 24 g, 87%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 51 (s, 1H), 8 92 (s, 1H), 8 64 (s, 1H), 8 08 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 92 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 67-7 63 (m, 2H), 7 55-7 50 (m, 3H), 7 42 (s, 1H), 7 04 (d, J= 8 Hz, 1H), 4 73 (s, 2H)



Example 26

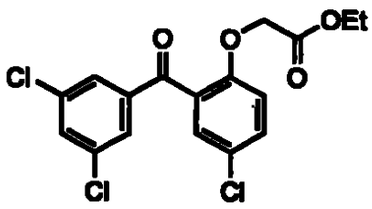
73

Step A:



74

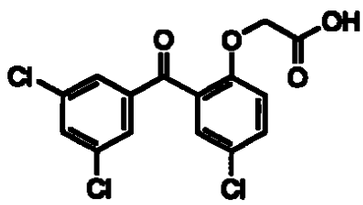
3,5-Dichlorobenzoyl chloride (5 0 g, 23 87 mmol), 4-chloroanisole (3 40 g, 23 84 mmol), aluminum chloride (5 56 g, 41 70 mmol) and dichloromethane (100 mL) were used according to general procedure I The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexane/dichloromethane to provide 74 as a yellow solid (1 18 g, 16%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 62 (s, 1H), 7 65 (s, 1H), 7 56-7 49 (m, 4H), 7 09 (d, J= 9 Hz, 1H).



Step B:

75

Phenol 74 (1 18 g, 3 91 mmol), ethyl bromoacetate (0 6 mL, 5 41 mmol), K_2CO_3 (2 66 g, 19.25 mmol) and acetone (15 mL) were used according to general procedure II to afford 75 as a viscous, yellow oil, which was used without any further purification.



Step C.

76

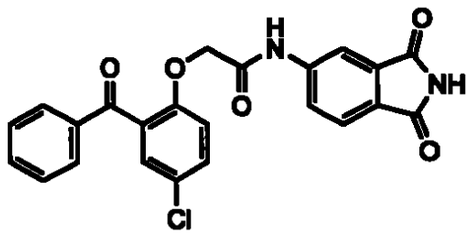
Ester 75 (3 9 mmol), lithium hydroxide (0 396 g, 9 44 mmol), water (10 mL), THF (40 mL) and EtOH (10 mL) were used according to general procedure III to afford 76 as a white solid, which was washed with hexane and dried in vacuo (1 32 g, 94%)

Step D:

Carboxylic acid 76 (0 128 g, 0 356 mmol), sulfoxide 399 (0 076 g, 0 339 mmol), EDAC (0 114 g, 0 595 mmol), HOBt (0 057 g, 0 422 mmol) and DMF (5 ML) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol as eluant to afford 73 as a white solid (0 125 g, 65%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 20 (s, 1H), 7 70 (s, 1H), 7 62-7 59 (m, 2H), 7 42 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 08 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 86 (br s, 2H), 4 72 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 3 62-3 55 (m, 2H), 3 06-2 92 (m, 4H), 2 21 (s, 3H)

1926

1928

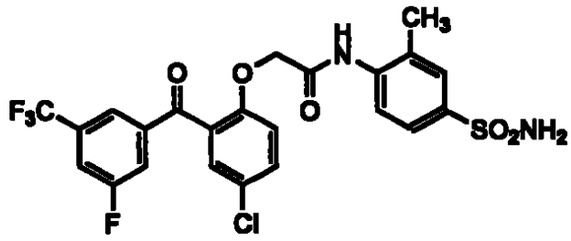


Example 27

77

Carboxylic acid 105 (0 125 g, 0 417 mmol), 3-aminophthalimide (TCI, 0 062 g, 0 382 mmol), EDAC (0 132 g, 0 689 mmol), HOBt (0 063 g, 0 467 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 77 as a white solid (0 038 g, 22%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10 10 (s, 1H), 8 39 (s, 1H), 8 25 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 97 (d, J= 9 Hz, 2H), 7 80 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 73 (t, J= 6 Hz, 1H), 7 63-7 56 (m, 4H), 7 48 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 10 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

Example 28

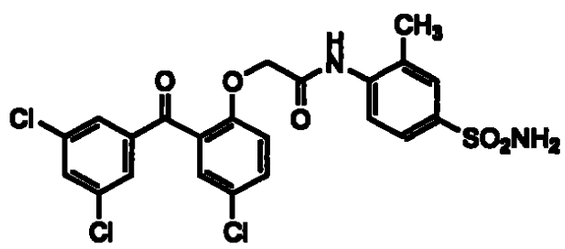


78

Carboxylic acid 71 (11.24 g, 29 84 mmol), oxalyl chloride (3 9 mL, 44 71 mmol), DMF (5 mL) and chloroform (250 mL) were used according to general procedure V to prepare the acid chloride, which was used without further purification. The acid chloride, sulfonamide 466 (5 12 g, 27 49 mmol), $NaHCO_3$ (11 12 g, 132 mmol), acetone (300 mL) and water (10 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by crystallization from a mixture of acetonitrile/water to provide 78 as a white solid (9 01 g, 60%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 47 (s, 1H), 8 05 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 93-7 90 (m,

2H), 7 73-7 50 (m, 5H), 7 30-7.26 (m, 3H), 4 84 (s, 2H), 2 19 (s, 3H) Anal Calcd for $C_{23}H_{17}ClF_4N_2O_5S$ C, 50 70, H, 3 14, N, 5 14 Found C, 50 75, H, 3 10; N, 5.21

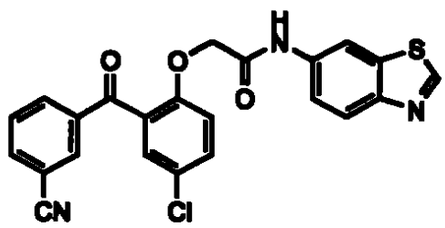
Example 29



79

Carboxylic acid 76 (0 157 g, 0 437 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (3 drops) and dichloromethane (5 mL) were used according to general procedure V to prepare the acid chloride, which was used without any further purification. The acid chloride, sulfonamide 466 (0 072 g, 0 387 mmol), $NaHCO_3$ (0.210 g, 2 5 mmol), acetone (5 mL) and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 79 as a white solid (0 117 g, 57%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 45 (s, 1H), 7 94 (s, 1H), 7 76 (s, 2H), 7 75-7 55 (m, 5H), 7 30-7.25 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)

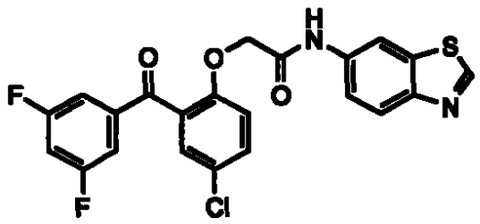
Example 30



80

Carboxylic acid 131 (0 109 g, 0 345 mmol), 6-aminobenzthiazole (Lancaster, 0 056 g, 0 373 mmol), EDAC (0 164 g, 0 855 mmol), HOBt (0 064 g, 0 474 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 80 as a white solid (0 120 g,

77%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 18 (s, 1H), 9 30 (s, 1H), 8 50 (s, 1H), 8 26 (s, 1H), 8 13 (d, J= 9 Hz, 1H), 8 05 (t, J= 9 Hz, 2H), 7 75-7 66 (m, 2H), 7 56 (m, 2H), 7 26 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H)

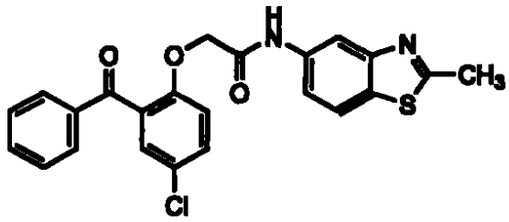


Example 31

81

Carboxylic acid **49** (0 106 g, 0 324 mmol), 6-aminobenzthiazole (Lancaster, 0 051 g, 0 3393 mmol), EDAC (0 158 g, 0 824 mmol), HOBt (0 0584 g, 0 429 mmol) and DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford **81** as a white solid (0 105 g, 70%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 22 (s, 1H), 9 31 (s, 1H), 8 48 (d, J= 3 Hz, 1H), 8 04 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 67 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 59-7 48 (m, 5H), 7 25 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

Example 32

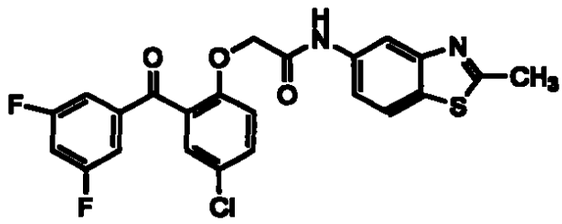


82

Carboxylic acid **105** (0 129 g, 0 43 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 1 5mmol), DMF (4 drops) and dichloromethane (3 mL) were used to prepare the acid chloride according to

general procedure V The acid chloride, 5-amino-2-methylbenzthiazole dihydrochloride (0 087 g, 0.367 mmol), $NaHCO_3$ (0 324 g, 3 86 mmol), water (0 5 mL) and acetone (5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 82 as a white solid (0 118 g, 74%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 02 (s, 1H), 8.20 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 95 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 85 (d, J= 9 Hz, 2H), 7 66-7 47 (m, 6H), 7.26 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 78 (s, 2H), 2 80 (s, 3H)

Example 33

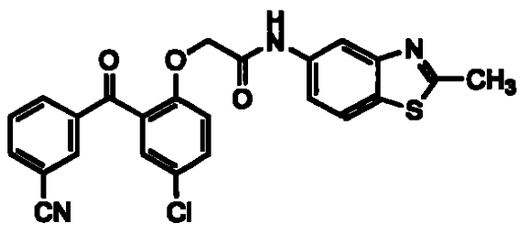


83

Carboxylic acid 49 (0 110 g, 0 337 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and dichloromethane (5 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, 5-amino-2-methylbenzthiazole dihydrochloride (0 078 g, 0 329 mmol), $NaHCO_3$ (0 293 g, 3 49 mmol), water (0 5 mL) and acetone (5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 83 as a white solid (0 079 g, 49%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 12 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7 95 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 67 (dd, J= 9, 3 Hz, 1H), 7 58-7 48 (m, 5H), 7 25 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H), 2 80 (s, 3H)

Example 34

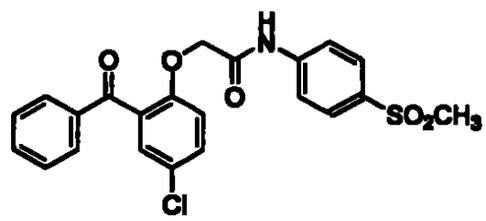
1528
1530



84

Carboxylic acid 129 (0 094 g, 0.298 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and dichloromethane (5 mL) were used to prepared the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, 5-amino-2-methylbenzthiazole dihydrochloride (0 068 g, 0 287 mmol), $NaHCO_3$ (0 310 g, 3 69 mmol), water (0 5 mL) and acetone (5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 95 5 chloroform/methanol to afford 84 as a tan solid (0 042 g, 31%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 09 (s, 1H), 8.22 (d, J= 9 Hz, 2H), 8 13 (d, J= 6Hz, 1H), 8 06 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 94 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 75-7 66 (m, 2H), 7 55 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 49 (d, J= 3 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 6 Hz, 1H), 4 78 (s, 2H), 2 80 (s, 3H)

Example 35

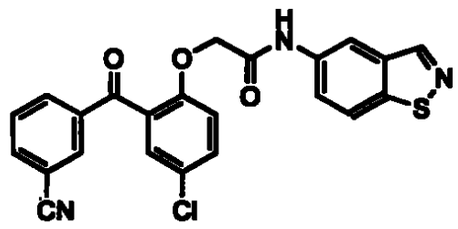


85

Carboxylic acid 105 (0 104 g, 0 347 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and dichloromethane (4 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V. The acid chloride, 4-methylsulfonylaniline (0 06 g, 0 350 mmol), $NaHCO_3$ (0.214 g, 2 55 mmol), water (0 5 mL) and acetone (6 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 3.2

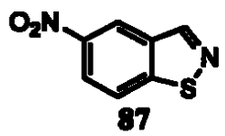
ethyl acetate/hexane to afford 85 as a white solid (0 061 g, 40%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 34 (s, 1H), 7 90-7 76 (m, 6H), 7 66-7 47 (m, 5H), 7.22 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 18 (s, 3H)

Example 36



86

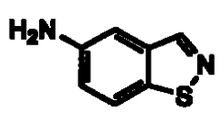
Step A:



87

Into a stirred Parr bomb were placed 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde (1 84 g, 9 92 mmol), sulfur (0 360 g, 11.23 mmol), ammonia (5 mL) and methanol (30 mL) The bomb was sealed and was heated, with stirring, to 85-90 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing dichloromethane and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed to afford 87 as an orange solid (1 26 g, 70%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 33 (s, 1H), 9 13 (d, J= 4 Hz, 1H), 8 47 (d, J= 12 Hz, 1H), 8 36 (dd, J= 12, 4 Hz, 1H)

Step B



88

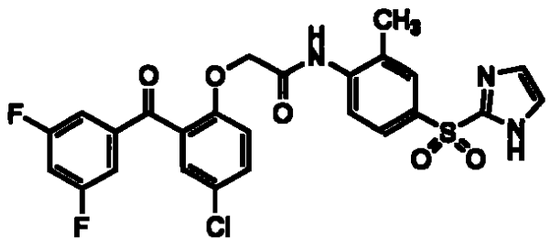
1529
1534

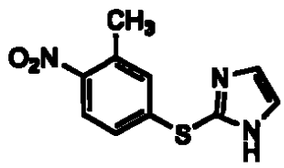
Compound 87 (1.26 g, 6 97 mmol), iron powder (1 89 g, 33 84 mmol), concentrated hydrochloric acid (7 mL) and ethanol (35 mL) were added to a round-bottom flask. The mixture was heated to reflux and stirred for 2 h, after which time it was allowed to cool to rt The mixture was then poured into water and was made basic by the slow addition of solid $NaHCO_3$ It was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 88 as a tan solid (0 470 g, 45%) %) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8 82 (s, 1H), 7 81 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 20 (d, J= 3 Hz, 1H), 6 99 (dd, J= 9, 3Hz, 1H), 5 40 (s, 2H)

Step C·

Carboxylic acid 129 (0 125 g, 0 396 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and dichloromethane (5 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, amine 88 (0 063 g, 0 419 mmol), $NaHCO_3$ (0 173 g, 2 06 mmol), water (0 5 mL) and acetone (5 mL) were used according to general procedure VI to afford a yellow solid. The solid was washed with several portions of ether and was dried in vacuo to provide 86 as a yellow solid (0 083 g, 47%)

Example 37



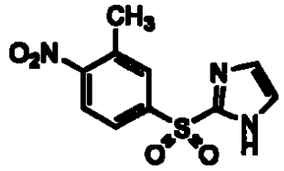


Step A

90

Into a round-bottom flask were placed 5-fluoro-2-nitrotoluene (Lancaster, 2 03 g, 13 09 mmol), 2-thioimidazole (1 54 g, 15 38 mmol), K_2CO_3 (6 31 g, 45 66 mmol) and DMF (25 mL) The resulting mixture was heated to 80-90 °C for 3 h and was then allowed to cool to 50 °C and stir overnight. The mixture was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 90 as an orange oil which was used without purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 85 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 80-7 30 (br m, 2H), 7 08 (s, 1H), 7 03 (d, J= 6 Hz, 1H), 2 53 (s, 3H)

Step B

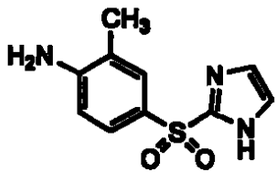


91

Into a round-bottom flask were placed compound 90 (0 121 g, 0 51 mmol), glacial acetic acid (3 mL) and hydrogen peroxide (0 491 g of a 30% w/w solution, 4 33 mmol) The resulting mixture was heated to 85-90 °C for 2 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a flask containing a saturated solution of sodium bisulfite. The pH of the mixture was adjusted to pH 7 by the slow addition of solid $NaHCO_3$ and was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 91 as a white solid (0 092 g, 67%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8 16 (d, J= 8 Hz, 1H), 8 04 (s, 1H), 7 93 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.35-7 32 (br m, 2H), 2 47 (s, 3H)

1530

1532



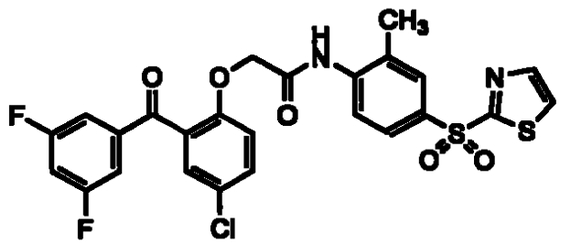
Step C.

92

Into a Parr bottle were placed compound 91 (0 092 g, 0 34 mmol), Pd/C (0 01 g, 10% w/w), and ethanol The bottle was purged with hydrogen (3X) and was finally pressurized to 40 psig The mixture was allowed to stir at rt for 30 min, after which time the bottle was depressurized and the mixture was filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure to afford 92 as a yellowish solid (0 083 g, >100% yield), which was used without any further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13 54 (br s, 1H), 8 77 (s, 1H), 8 74 (s, 1H), 7 60 (dd, J= 8, 4 Hz, 1H), 7 45 (d, J= 4 Hz, 1H), 7 18 (br s, 2H), 7 09 (d, J= 8 Hz, 1H), 2 05 (s, 3H)

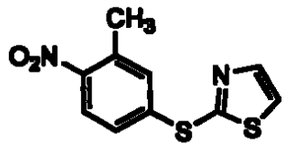
Step D:

Carboxylic acid 49 (0 100 g, 0.31 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and chloroform (3 mL) were used to prepared the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, amine 92 (0 065 g, 0 273 mmol), $NaHCO_3$ (0 134 g, 1 59 mmol), water (0 5 mL) and acetone (4 mL) were used according to general procedure VI to afford a tan solid The solid was washed with several portions of ether and dried to afford 89 as a tan solid (0 105 g, 62%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13 74 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7 70-7 27 (m, 10H), 6 95 (d, J= 9 Hz, 1H), 5 19 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)



Example 38

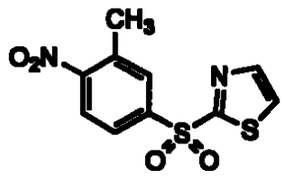
93



Step A.

94

Into a round-bottom flask were placed 5-fluoro-2-nitrotoluene (Lancaster, 1 65 g, 13 09 mmol), 2-thiothiazole (1 46 g, 12 46 mmol), K_2CO_3 (5 04 g, 36 47 mmol) and DMF (25 mL). The resulting mixture was heated to 80-90 °C for 3 h and was then allowed to cool to 50 °C and stir overnight The mixture was allowed to cool to rt and was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 94 (2 51 g, 93%) as an orange solid which was used without purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 94 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 87 (d, J= 4 Hz, 1H), 7 44 (d, J= 4 Hz, 1H), 7.38-7 34 (m, 2H), 2 57 (s, 3H)

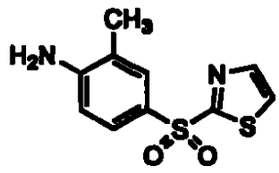


Step B.

95

Into a round-bottom flask were placed compound 94 (0 103 g, 0 41 mmol), glacial acetic acid (3 mL) and hydrogen peroxide (0.210 g of a 30% w/w solution, 1 85 mmol) The resulting mixture was heated to 85-90 °C for 2 h, after which time it was allowed to cool to rt and was poured into a flask containing a saturated solution of sodium bisulfite The pH of the mixture was adjusted to pH 7 by the slow addition of solid $NaHCO_3$ and was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 95 as a white solid (0 103 g, 89%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8 10-8 00 (m, 4H), 7 73 (d, J= 4 Hz, 1H), 2 64 (s, 3H)

Step C



96

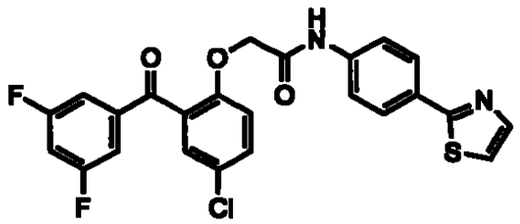
Into a Parr bottle were placed compound 95 (0 074 g, 0 34 mmol), Pd/C (0 018 g, 10% w/w), and ethanol (2 mL) The bottle was purged with hydrogen (3X) and was finally pressurized to 45 psig The mixture was allowed to stir at rt for 30 min, after which time the bottle was depressurized and the mixture was filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure to afford 96 as a yellow oil, which was used without any further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 94 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 87 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 74 (s, 1H), 7 65 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 31 (d, J= 9 Hz, 1H), 5 81 (br s, 2H), 2 13 (s, 3H)

Step D.

Carboxylic acid 49 (O 104 g, 0 31 mmol), oxalyl chloride (0 6 mL of a 2 0 M solution in dichloromethane, 1 2 mmol), DMF (4 drops) and chloroform (4 mL) were used to prepared the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, amine 96

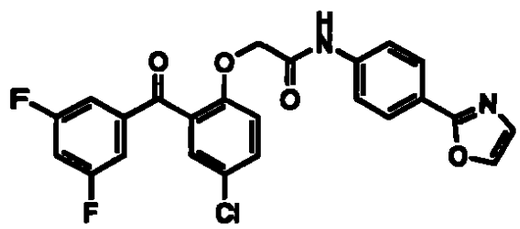
(0 071 g, 0 2793 mmol), $NaHCO_3$ (0 1434 g, 1 70 mmol), water (0 5 mL) and acetone (4 mL) were used according to general procedure VI to afford a tan solid. The solid was washed with several portions of ether and dried to afford 93 as a tan solid (0 129 g, 82%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 35 (s, 1H), 8.25 (d, J= 3 Hz, 1H), 8 09 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 75-7 39 (m, 7H), 7 28 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 97 (d, J= 9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)

Example 39



97

Carboxylic acid 49 (0 108 g, 0 331 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and chloroform (3 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, the aniline (prepared according to the method of Erlenmeyer, *Helv Chim. Acta*, 30, 2058-2060, 1947), 0 056 g, 0.318 mmol), $NaHCO_3$ (0 146 g, 1 74 mmol), water (0 5 mL) and acetone (6 mL) were used according to general procedure VI to provide 97 as a yellow solid (0 05 g, 32%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10 19 (s, 1H), 7 95-7 90 (m, 3H), 7 76 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 70-7 48 (m, 7H), 7.23 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H)

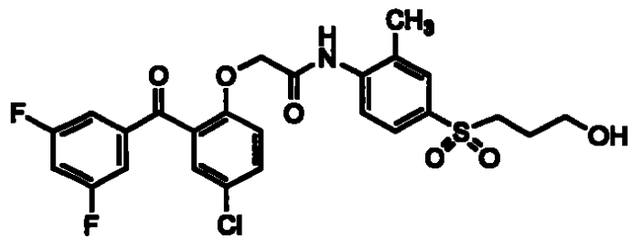


Example 40

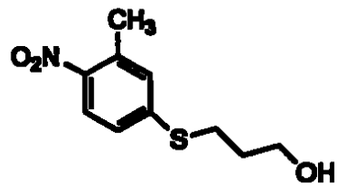
98

Carboxylic acid 49 (0 112 g, 0 343 mmol), oxalyl chloride (0 1 mL, 1 15 mmol), DMF (4 drops) and chloroform (3 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, the aniline (prepared according to the method of Brown, E V , *Journal of Organic Chemistry*, 42(19), 3208-3209, 1977), 0 050 g, 0 312 mmol), $NaHCO_3$ (0 137 g, 1 63 mmol), water (0 5 mL) and acetone (6 mL) were used according to general procedure VI to provide 98 as a yellow solid (0 064 g, 44%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7 95 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 72 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 69-7 47 (m, 7H), 7 37 (s, 1H), 7.23 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H)

Example 41



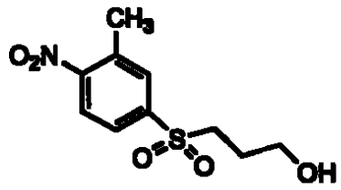
99



Step A.

100

Into a round-bottom flask were placed 5-fluoro-2-nitrotoluene (5 0 g, 32 2 mmol), K_2CO_3 (15 34 g, 111 mmol), 3-mercaptoethanol (3.2 mL, 37 mmol) and DMF (30 mL) The resulting mixture was allowed to stir at rt for 16 h, after which time it was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 100 as thick, yellow oil, which was used without any further purification.

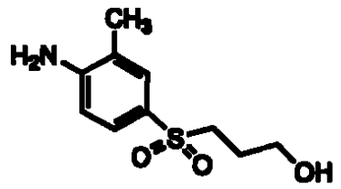


Step B.

101

Into a round-bottom flask were placed compound 100 (~32 mmol), and methanol (100 mL) Into a separate flask were placed oxone (Aldrich, 29 43 g, 47.9 mmol) and water (125 mL) The oxone solution was added dropwise over several minutes to the solution of compound 100 at rt. The resulting solution was allowed to stir at rt for 1 h. It was then poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected and washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a yellow oil, which was dried in vacuo to provide 101 as a yellow solid (7 91 g, 95%)

Step C:



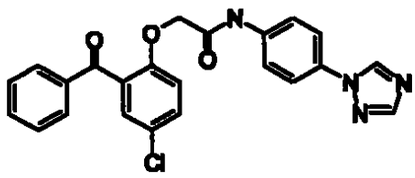
102

Into a Parr bottle were placed compound 101 (0 522 g, 2 01 mmol), Pd/C (0 04 g, 10% w/w) and EtOH (5 mL) The bottle was purged with hydrogen (3X) and was finally pressurized with hydrogen to 40 psig The resulting mixture was allowed to stir at rt for 1 h, after which time it was filtered through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure to afford a green oil which solidified in vacuo to afford 102 as a yellowish solid (0 44 g, 95%)

Step D:

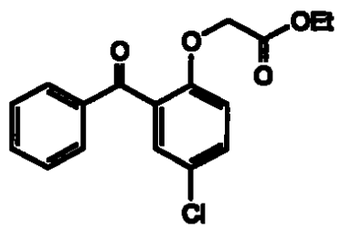
Carboxylic acid 49 (0 302 g, 0 924 mmol), oxalyl chloride (0 15 mL, 1 72 mmol), DMF (4 drops) and chloroform (10 mL) were used to prepare the acid chloride according to general procedure V The acid chloride, amine 102 (0 190 g, 0 86 mmol), $NaHCO_3$ (0 323 g, 4 16 mmol), water (0 5 mL) and acetone (10 mL) were used according to general procedure X to provide 99 as a tan solid (0 326 g, 70%)

Example 43



103

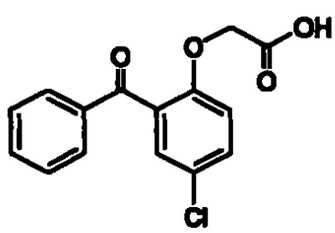
Step A·



104

This reaction was run according to general procedure II using 5-chloro-2-hydroxybenzophenone (15 g, 64 mmol), ethyl bromoacetate (7 7 mL, 71 mmol) potassium carbonate and (44 g, 320 mmol) A 96% yield of 104 was obtained as a white solid. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (t, 3H), 4 1 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H)

Step B·



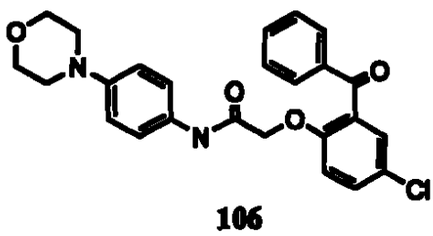
105

This reaction was run according to general procedure III using 104 (19 6 g, 62 mmol) and $LiOH.H_2O$ (3 18 g, 76 mmol) in ethanol (250 mL) and water (70 mL) stirred for 1 h at rt. After extraction with methylene chloride, drying ($MgSO_4$) and solvent removal, an 86% yield of 105 was obtained as white foam. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H), 13 (s, 1H)

Step C.

A mixture of 105 (1 g, 3 4 mmol) and 18 mL of thionyl chloride was refluxed for 1 h. Concentration of the reaction mixture resulted in a crude product that was dissolved in acetonitrile. This was added dropwise to a stirred mixture of 1-(4'-aminophenyl)-1,2,4-triazole (0 54 g, 3 4 mmol) and triethylamine (0 73 mL, 5.25 mmol) in acetonitrile (10 mL) The mixture was refluxed for 6 h and stirred at rt for 24 h. Ethyl acetate was added to the reaction mixture. After washing with water, drying ($MgSO_4$) and solvent removal, the crude product was purified by flash column chromatography on silica with 4% methanol in methylene chloride as the eluent. This gave 0 039 g (3%) of 103 as a white solid. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7.2-7 8 (m, 12H), 8.2 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 10 0 (s, 1H)

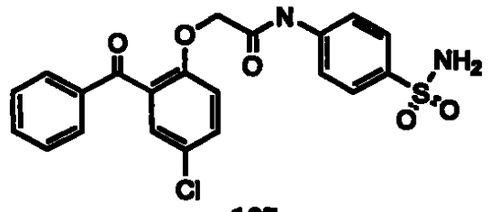
Example 44:



106

Following the procedure described for the synthesis of 103 and using 4-morpholinoaniline, a 38% yield of 106 was obtained as a gray solid. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 (s, 4H), 3 7 (s, 4H), 4 6 (s, 2H), 6 82 (m, 2H), 7 1-7 8 (m, 10H), 9 4 (s, 1H)

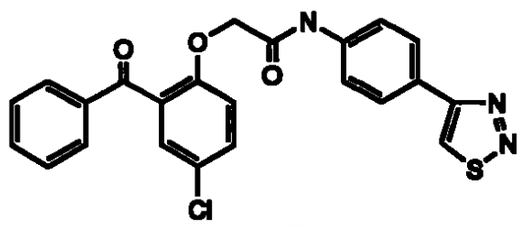
Example 45



107

Following the procedure described for the synthesis of 103 and using sulfamilamide, a 6% yield of 107 was obtained as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel with 20% acetone in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 82 (m, 2H), 7 1-7 8 (m, 12H), 10 1 (s, 1H)

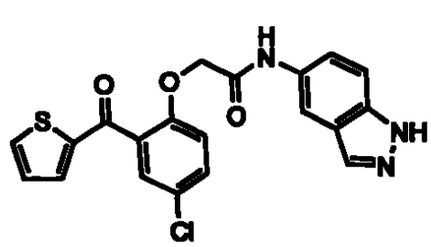
Example 46



108

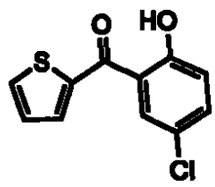
Following the procedure described for the synthesis of 103 and using 4-(4-aminophenyl)-1,2,3-thiadizole as the aniline, a 20% yield of 108 was obtained as a gray solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4-8 1 (m, 112H), 9.41 (s, 1H), 10 0 (s, 1H)

Example 47



109

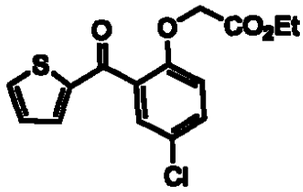
Step A



110

This reaction was run according to general procedure I with 2-thiophenecarbonyl chloride (1 5 mL, 14 mmol), p-chloroanisole (1 7 mL, 14 mmol) and aluminum chloride (1 9 g, 14 mmol) were refluxed in methylene chloride (200 mL) for 24 h. A 39% yield of 110 was obtained after purification by flash column chromatography on silica gel with methylene chloride/hexane (1 1) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 95 (d, 1H), 7 19 (t, 1H), 7 32 (d, 1H), 7 38 (dd, 1H), 7 51 (d, 1H), 8 06 (d, 1H), 10.3 (s, 1H)

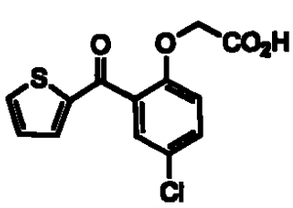
Step B:



111

This reaction was run according to general procedure II using 110 (0 5 g, 2 17 mmol), ethyl bromoacetate (O 24 mL, 2 17 mmol) and potassium carbonate (1 53 g, 10 85 mmol), in acetone (25 mL) for 3 h. A 97% yield of 111 was obtained as oil after workup ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 1 (t, 3H), 4 1 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 19 (t, 1H), 7 43 (d, 1H), 7 49-7 52 (m, 2H), 8 07 (d, 1H)

Step C



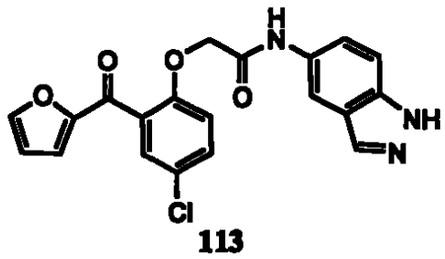
112

Following the procedure described in general procedure III, a 22% yield of 112 was obtained as a solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 18 (t, 1H), 7 41 (d, 1H), 7 42-7 6 (m, 2H), 8 06 (d, 1H)

Step D

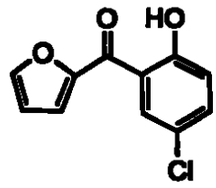
This reaction was run according to general procedure IV using 112 (0 14 g, 0 43 mmol), HOBT (0 06 g, 0 43 mmol), 5-aminoindazole(0 06 g, 0 43 mmol), EDAC (0 08 g, 0 43 mmol) and triethylamine (0 12 mL, 0 86 mmol) A 23% yield of 109 was obtained after purification by flash column chromatography on silica gel with 5% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 1-7 3 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7 46 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 56 (d, 1H), 7 7 (d, 1H), 7 98 (s, 1H), 8 04 (s, 1H), 8 1 (d, 1H), 9 8 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Example 48:



113

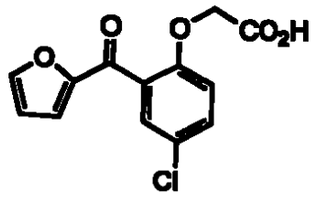
Step A:



114

Following the procedure described in general procedure I using 2-furoyl chloride and p-chloroanisole, a 73% yield of 114 was obtained as a yellow solid ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 7 (m, 1H), 6 93 (d, 1H), 7.2 (2, 1H), 7 4 (m, 2H), 8 04 (s, 1H), 10 4 (1H)

Step B



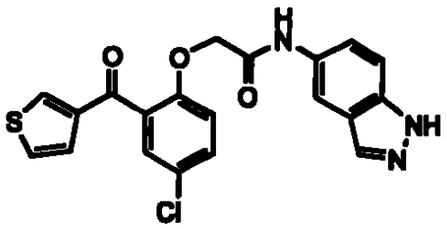
115

A mixture of 114 (1 g, 4 49 mmol), ethyl bromoacetate (0 5 mL, 4 49 mmol) and potassium carbonate (3 17 g, 22 45 mmol) was stirred in acetone (50 mL) for 24 h. To this was added 1N NaOH until the solid dissolved. This NaOH solution was extracted once with ethyl acetate and was then acidified with 1N HCl This was followed by extraction with ethyl acetate. After drying ($MgSO_4$) and solvent removal in vacuo, the crude product was re-crystallized with hexane/ethyl acetate. Compound 115 (1 g, 79%) was collected as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 6 7 (m, 1H), 7 1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 5 (m, 1H), 7 6 (d, 1H), 8 1 (s 1H), 13 1 (br s, 1H)

Step C:

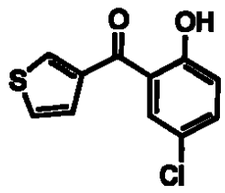
Following the procedure described in general procedure IV using 5-indazole, a 61% yield of 113 was obtained as a solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 6 8 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7 3-7 7 (m, 5H), 8 06 (s, 1H), 8 1 (s, 2H), 10 (s, 1H), 13 (s, 1H)

Example 49:



116

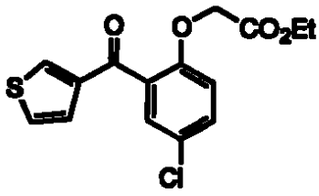
Step A



117

A mixture of 3-thiophenecarboxyl chloride (3 58 g, 28 mmol) and thionyl chloride (15 mL) was refluxed for 3 h. The reaction mixture was concentrated and further dried in vacuo The resultant concentrate was added to a suspension of aluminum chloride (7 61g, 56 mmol) and p-chloroanisole (3.41 mL, 28 mmol) The suspension was heated to reflux for 24 h. Water was slowly added to the reaction mixture and this aqueous mixture was extracted with first methylene chloride, then ethyl acetate The organic solutions were combined and dried over $MgSO_4$ After solvent removal, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with methylene chloride/hexane (1 1) This gave 0 13 g (2%) of 117 as oil ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7.3-7 5 (m, 3H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 10 4 (s, 1H)

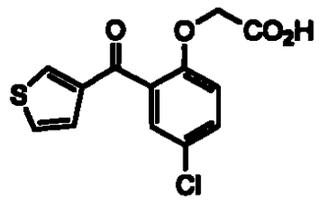
Step B



118

Following general procedure II, a 45% yield of 118 was obtained as oil ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 1 (t, 3H), 4 08 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 44 (d, 1H), 7 49 (dd, 1H), 7 6 (dd, 1H), 8 11 (d, 1H)

Step C



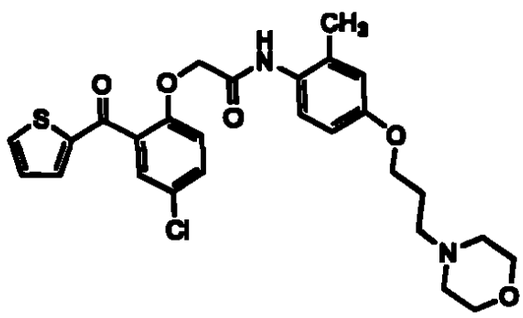
119

Following general procedure III, a 67% yield of 119 was obtained as oil. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 5-7 6 (m, 2H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8 2 (m 1H)

Step D

Following general procedure IV using 5-indazole, a 36% yield of 116 was obtained as a white solid ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 35 (d with fine splittings, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 45 (d, 1H), 7 5-7 6 (m, 2H), 7 6-7 65 (m, 1H), 8 (s, 1H), 8 05 (s, 1H), 8 3 (m, 1H), 9 8 (s, 1H), 13 (s, 1H)

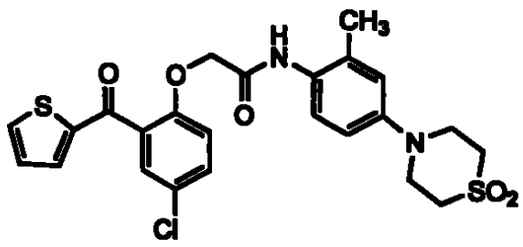
Example 50:



120

Following general procedure IV using 4-(3-morpholino)propyloxy-2-methylaniline, a 7% yield of 120 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 20% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 7-1 9 (m, 2H), 2 (s, 3H), 2.2-2 4 (m, 6H), 3 5-3 6 (m, 4H), 3 9 (t, 2H), 4 75 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 74 (s, 1H), 7 1-7.3 (m, 3H), 7 5 (s, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 63 (d, 1H), 8 08 (d, 1H), 9 (s, 1H)

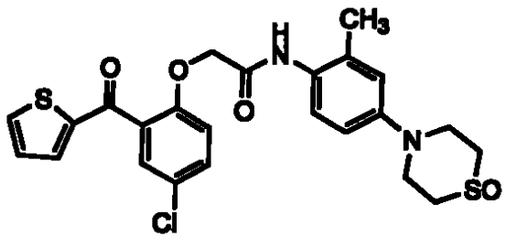
Example 51:



121

Following general procedure IV using 4-morpholinesulfonyl-2-methylaniline, a 26% yield of 121 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 20% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 1 (br s, 4H), 3 7 (s, 4H), 4 8 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7 2-7 3 (m, 2H), 7 43 (d, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 8 2 (d, 1H), 9 8 (s, 1H)

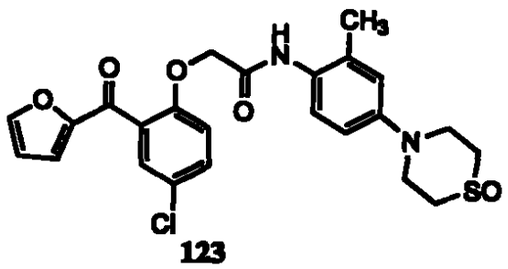
Example 52



122

Following general procedure IV using 4-morpholinesulfonyl-2-methylaniline, a 24% yield of 122 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 5% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 6-2 8 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7.2-7 3 (m, 2H), 7 43 (d, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 8 2 (d, 1H), 9 8 (s, 1H)

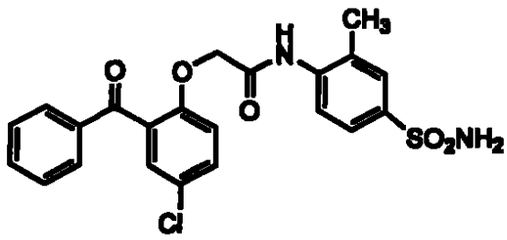
Example 53



123

Following general procedure IV, a 35% yield of 123 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 3% methanol in methylene chloride. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 0 (s, 3H), 2 5-2 7 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 6 7 (s, 1H), 6 78 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7 1-7 3 (m, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 6 (dd, 1H), 8 05 (s, 1H), 9 (s, 1H)

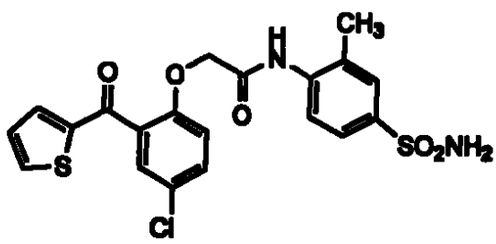
Example 54



124

Following general procedure IV, a 32% yield of 124 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 5% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 1 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 71 -7 3 (m, 3H), 7 4 (s with fine splittings, 1H), 7 42-7 5 (m, 2H), 7 5-7 7 (m, 5H), 7 8 (d, 2H), 9.2 (s, 1H)

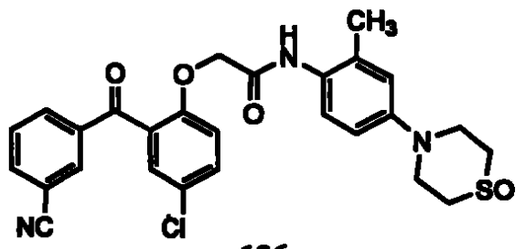
Example 55:



125

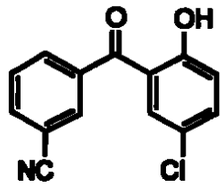
Following the procedure described for the synthesis of compound 103, a 42% yield 125 was obtained as a white solid after flash column chromatography on silica gel with 3% methanol in methylene chloride ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 1-7 3 (m, 3H), 7 5 (d, 1H), 7 5-7 7 (m, 5H), 7 73 (d, 1H), 8 1 (d, 1H), 9 3 (s, 1H)

Example 56



126

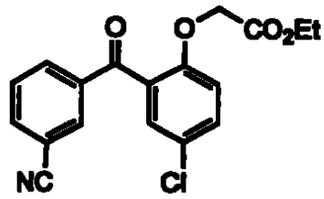
Step A



127

Following general procedure I, a 9% yield of 127 was obtained after flash column chromatography on gel with 30% hexane in methylene chloride. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6 97 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 7 (t, 1H), 7 98 (d, 1H), 8-8 1 (m, 2H), 10 4 (s, 1H)

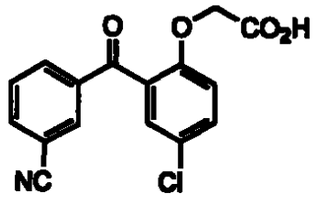
Step B.



128

Following general procedure II, a quantitative yield of 128 was obtained as oil that was used in the following reaction without any additional purification.

Step C.



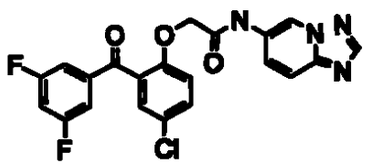
129

Following general procedure III, a quantitative yield of **129** was obtained as a white solid ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 5 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 1H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8-8 1 (m, 2H), 12 (br s, 1H)

Step D:

Following general procedure IV, an 11% yield of **126** was obtained as a yellow solid after flash column chromatography on silica gel with 4% methanol in methylene chloride. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 0 (s, 3H), 2 5-2 7 (m, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5-3 6 (m, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 7 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7 1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 6-7 7 (m, 2H), 8-8 1 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 9 (s, 1H)

Example 57

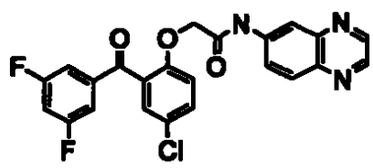


130

Acid **49** (0 1 g, 0 3 mmole), was converted to the acid chloride by reaction with oxalyl chloride (0 1 mL, 0 8 mmol) in dichloromethane (5 mL) and 1 drop of DMF (Aldrich, Sure Seal) The reaction was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed in vacuo. The title compound was prepared by addition of the acid chloride to 6-amino-s-triazolo(1,5-a)pyridine (0 04 g, 0 3 mmol, prepared by the method of Potts, K. T and Surapaneni, C R., J Heterocyclic Chem., 1970, 7, 1019) and sodium bicarbonate (0.2 g, 2 2 mmol) in acetone (10 mL) and water (1 mL) by general procedure VI The product was isolated by chromatography on silica gel eluted with chloroform/methanol (95 5, v/v) in 15% yield.

MS (ES(+)) m+1/z 443 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 85 (s, 1H), 9 66 (s, 1H), 8 32 (s, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 57 (dd, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

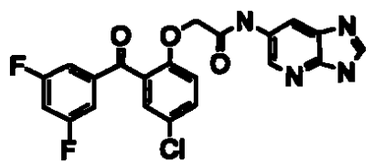
Example 58:



131

Acid 49 (0 1 g, 0 3 mmol), was converted to the acid chloride by reaction with oxalyl chloride (0 1 ml, 0 8 mmol) in dichloromethane (5 mL) and 1 drop of DMF (Aldrich, Sure Seal) The reaction was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed in vacuo The title compound was prepared by addition of the acid chloride to 6-aminoquinoxaline (0 045 g, 0 3 mmol, prepared by the method of Case, F H and Brennan, J A , JACS, 1959, 81, 6297) and sodium bicarbonate (0 2 g, 2 2 mmol) in acetone (10 mL) and water (1 mL) by general procedure VI The product was isolated by chromatography on silica gel eluted with chloroform/methanol (95 5, v/v) in 15% yield. MS (ES(+)) m+1/z 454 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 78 (s, 1H), 8 82 (s, 1H), 8 76 (s, 1H), 8 64 (s, 1H), 8 18 (dd, 1H), 8 09 (d, 1H), 7 56 (dd, 1H), 7 6 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

Example 59:

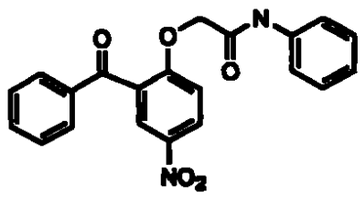


132

Acid 49 (0 1 g, 0 3 mmol), was converted to the acid chloride by reaction with oxalyl chloride (0 1 mL, 0 8 mmol) in dichloromethane (5 mL) and 1 drop of DMF (Aldrich, Sure Seal) The reaction was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed in vacuo The title compound was prepared by addition of the acid chloride to 6-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (0 04 g, 0 3 mmol, which can be prepared by the method of Brooks, W and Day, A R., J Heterocyclic Chem., 1969, 6(5), 759) and sodium bicarbonate (0.2 g, 2.2

mmol) in acetone (10 mL) and water (1 mL) by general procedure VI The product was isolated by chromatography on silica gel eluted with chloroform/methanol (9 1, v/v) in 10% yield. MS (ES(+)) m+1/z 443 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 66 (s, 1H), 8 83 (s, 1H), 8 66 (s, 1H), 8 28 (s, 1H), 7 58 (dd, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 15-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H).

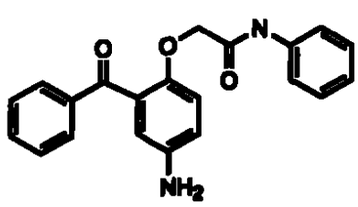
Example 60:



133

2-Hydroxy-5-nitrobenzophenone (1 09 g, 4 50 mmol, which can be prepared by the method of Hayashi, I *et al*, Bull Chem. Soc Jpn., 1983, 56(8), 2432-7), 2-bromo-N-phenyl acetamide (1 01 g, 4 74 mmol, which can be prepared by the method of Vloon, W *et al*, J.Med Chem., 1987, 30, 20-24), and potassium carbonate (656 mg, 4 74 mmol) were added to DMF (20 mL) The reaction was stirred for 16 h at rt. The reaction was poured onto ice water and a precipitate formed. The precipitate was filtered and rinsed with water The product was purified by chromatography on silica gel using a Biotage flash chromatography system, eluting with hexane/ethyl acetate (3 1) to obtain 1 g (2 66 mmol, 59% yield) MS (ES(+)) m+1/z 377, MS (ES(-)) m-1/z 375 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 96 (s, 1H), 8 46 (dd, 1H), 8 36 (d, 1H), 7 90 (d, 2H), 7 66 (m, 3H), 7 55 (m, 2H), 7 34 (t, 2H), 7 19 (d, 1H), 7 13 (t, 1H), 4 79 (s, 2H)

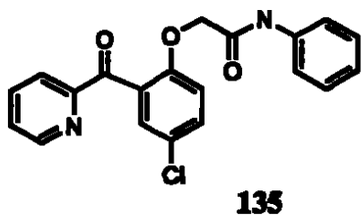
Example 61:



134

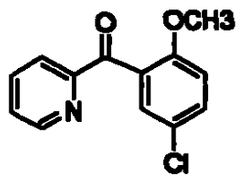
Compound 133 (50 mg, 133 mmol) and Raney-Nickel catalyst (Aldrich, 45 mg, 90% by weight) were added to ethanol (30 mL) and placed on a Parr hydrogenator at 50 psig hydrogen pressure Additional catalyst (100 mg) was added at 1 h intervals After 3 h, the catalyst was filtered and the solvents removed in vacuo The product was purified by chromatography on silica gel eluted with chloroform/methanol (98 2) to obtain 38 6 mg (112 mmol, 84% yield) MS (ES(+)) m+1/z 347 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 06 (s, 1H), 7 90 (d, 2H), 7 60 (m, 3H), 7 48 (m, 2H), 7 30 (t, 2H), 7 09 (t, 1H), 6 90 (d, 1H), 6 84 (dd, 1H), 6 74 (d, 1H), 4 59 (s, 2H), 3 62 (br s, 2H)

Example 62.



135

StepA



136

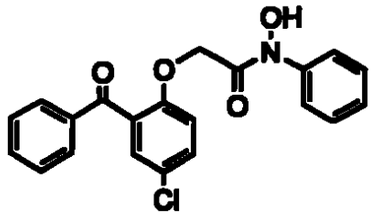
2-Bromo-4-chloroanisole (24 4 g, 0 11 mol) was added dropwise to a stirred suspension of magnesium (2 7 g, 0 11 mol) in diethyl ether (150 mL) containing a crystal of iodine. The mixture was heated to reflux for 2 h. A solution of 2-cyanopyridine (11.4 g, 0 11 mol) in diethyl ether (100 mL) was added dropwise and the resulting suspension (yellowish-tan precipitate formed) was refluxed for 2h, cooled to rt and poured into cold 2N HCl (300 mL) The diethyl ether layer was separated and discarded. The aqueous layer was made basic by addition of 50% aq NaOH and extracted with ether (4 x 300 mL) The combined ether extracts were washed with water, dried over sodium sulfate, and evaporated to give a brown solid. The product was purified by chromatography on silica gel eluted with ethyl acetate/hexane (1 3) to give 10 9 g, in 40% yield MS (ES^+) m/z: 248 0 (M+1, 85%), 270

(M+23, 45%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 64 (d, 1H), 8 02 (d, 1H), 7 85 (t, 1H), 7 41-7 47 (m, 3H), 6 91 (d, 1H), 3 64 (s, 3H)

Step B

1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-1-(2-pyridinyl) methanone (125 mg, 0 505 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and chilled to –78°C in a dry ice/acetone bath. A nitrogen atmosphere was provided. Boron tribromide (1M in CH_2Cl_2, 2 mL, 2 mmol) was added dropwise and the flask warmed to rt overnight. Water (5 mL) was added dropwise, and the contents of the flask were washed once with water, once with brine, dried over sodium sulfate, and solvents removed in vacuo The crude sample was dissolved in DMF (5 mL) 2-Bromo-N-phenyl acetamide (113 mg, 0 532 mmol, which can be prepared by the method of Vloon, W *et al* , J Med.Chem., 1987, 30, 20-24) and potassium carbonate (73 5 mg, 0 532 mmol) were added. After 64 h the contents of the flask were poured onto ice water (50 mL) and the precipitate was filtered. The product was purified by chromatography on silica gel using a Biotage flash chromatography system, eluting with hexane/ethyl acetate (3 1) to obtain 15 5 mg (42.3 mmol, 8 4% yield over two steps) MS (ES(+)) m+1/z 367 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 38 (s, 1H), 8 60 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7 93 (td, 1H), 7 60 (m, 3H), 7 47 (m, 2H), 7 33 (t, 2H), 7 12 (t, 1H), 6 94 (d, 1H), 4 63 (s, 2H)

Example 63:

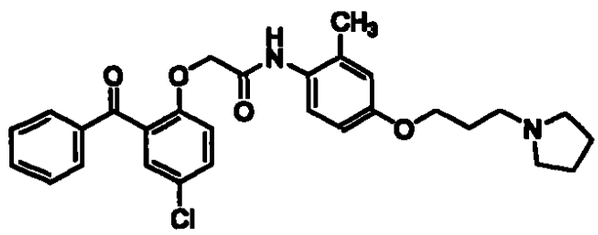


137

2-(2-Benzoyl-4-chlorophenoxy)acetyl chloride (0 1 g, 0 32 mmol was dissolved in dry acetonitrile (2 mL). 2-Phenylhydroxylamine (which was prepared by the method outlined in Org. Syn. Col Vol I, p.445, 0 35g) was dissolved in ether and dried with $MgSO_4$ The mixture was filtered and the ether removed in vacuo The residue was dissolved in

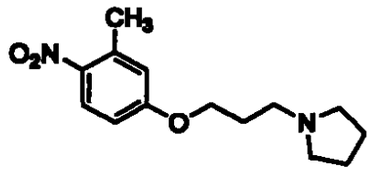
acetonitrile (2 mL) and added to the acid chloride solution. The reaction was stirred at rt for 3 h. A precipitate formed and was filtered. The reaction solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica gel eluted with hexane/ethyl acetate (3:1, v/v). The product containing fractions were combined and the solvents removed in vacuo to provide a 50% yield. MS (APCI(+)) m+Na/z 404. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.85 (s, 1H), 7.85 -7.0(m, 13H), 4.95 (s, 2H).

Example 64



138

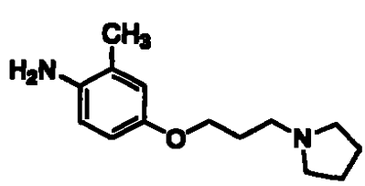
Step A



139

4-(3-bromo-propoxy)-2-methyl-1-nitro-benzene (8.0 g, 29.2 mmol, which can be prepared according to the method found in Patent, Wellcome Foundation, GB 982572, 1960; Chem Abstr., EN, 63, 2928b, 1965), pyrrolidine (92.5 mL, 29.2 mmol) and K_2CO_3 (5.0 g, 35 mmol) were mixed together in DMF (30 mL) at rt for 16 h. The reaction mixture was filtered and the solvents were removed under reduced pressure to leave an oil and was dissovled in CH_2Cl_2, washed with aqueous NaOH (1N), water, dried and the solvents were removed under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography using 95:5 dichloromethane/methanol as eluant to afford 139 as an orange oil (7.5 g, 97%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.84 (m, 4H), 2.06 (ddd, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 6.84 (m, 3H), 8.10 (d, 1H).

Step B



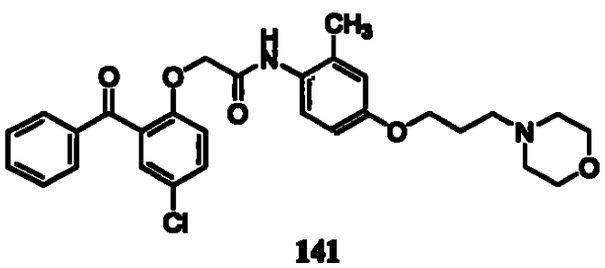
140

Into a stirred Parr bottle were placed compound 139 (7 5 g, 28 4 mmol), Pd/C (0 75 g, 10%), and EtOH (300 mL) The bottle was pressurized to 5 atm. with hydrogen gas and was allowed to stir at rt for 3 h. The mixture was then filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure to give 140 as an orange oil (6 0 g, 98%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 84 (m, 4H), 1 98 (ddd, 2H), 2 19 (s, 3H), 2 42 (m, 6H), 3 28 (br s, 1H), 3 98 (t, 2H), 6 84 (m, 3H)

Step C.

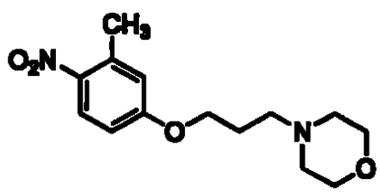
Carboxylic acid 105 (1 0 g, 3 9 mmol), amine 140 (1.22 g, 3 9 mmol), HOBt (5.25 g, 3 9 mmol), EDAC (0 9 g, 4 7 mmol), triethylamine (1 3 mL, 3 9 mmol) and DMF (50 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol as eluant to provide 138 as an orange oil (0 84 g, 36%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 07 (s, 3H), 2 11 (m, 6H), 2.30 (ddd, 2H), 3 22 (m, 4H), 4 01 (t, 2H), 4 63 (s, 2H), 6 65 (m, 2H), 7 01-7 55 (m, 6H), 7 79 (dd, 2H), 7 98 (s, 1H), 8 13 (s, 1H).

Example 65:



141

Step A:

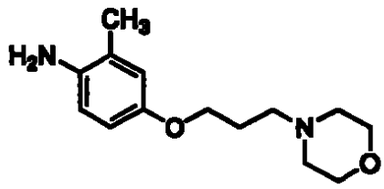


142

4-(3-bromo-propoxy)-2-methyl-1-nitro-benzene, and morpholine (5 0 g, 18.2 mmol) were used in the same manner as to prepare compound 139 Compound 142 was obtained as an

oil (5 1 g, 100%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 02 (ddd, 2H), 2 38 -2 56 (m, 6H), 2 64 (s, 3H), 3 73 (m, 4H), 4 11 (t, 2H), 6 81 (m, 2H), 8 09 (d, 1H)

Step B



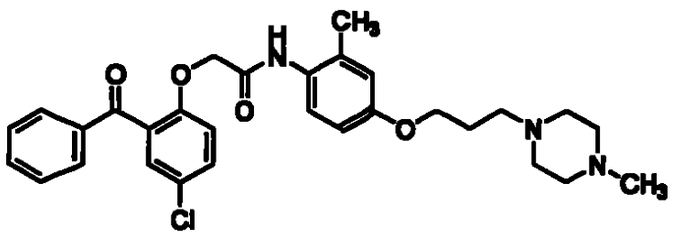
143

Compound 142 (5 1 g, 18 2 mmol) was used in the same manner as that to prepare compound 140 Amine 143 was obtained as an oil (4 3 g, 95%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 94 (ddd, 2H), 2 19 (s, 3H), 2 49-2 54 (m, 6H), 3 39 (br s, 1H), 3 75 (m, 4H), 3 96 (t, 2H), 6 64-6 70 (m, 3H)

Step C

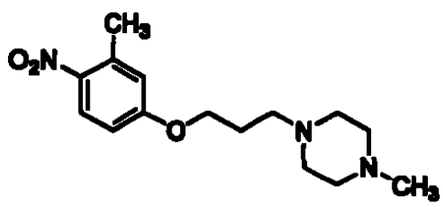
Carboxylic acid 105, amine 143, HOBt, EDAC, triethylamine, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 141 as an oil (1 3 g, 67%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 98 (ddd, 2H), 2 11 (s, 3H), 2 48-2 56 (m, 6H), 3 75 (m, 4H), 4 02 (t, 2H), 4 68 (s, 2H), 6 6-7 37 (m, 9H), 7 86 (d, 2H), 8 11 (s, 1H)

Example 66.



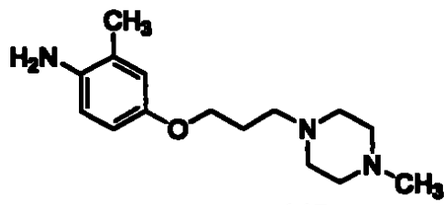
144

Step A.



4-(3-bromo-propoxy)-2-methyl-1-nitro-benzene, and 1-methylpiperazine (5 0 g, 18.2 mmol) were used in the same manner as to prepare compound 139 Compound 144 was obtained as an oil (3 4 g, 63%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 98 (ddd, 2H), 2 26 (s, 3H), 2 38-2 60 (m, 10H), 2 65 (s, 3H), 4 11 (t, 2H), 6 80 (m, 2H), 8 10 (d, 1H)

Step B.



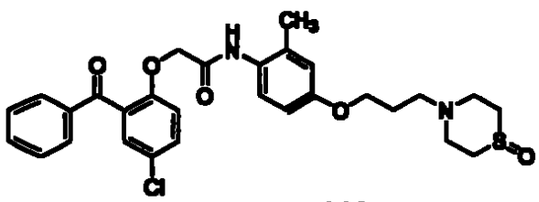
145

Compound 144 (3 4 g, 12 5 mmol) was used in the same manner as that to prepare compound 140 Amine 145 was obtained as an oil (3 1 g, 95%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 88 (ddd, 2H), 2 10 (s, 3H), 2 25 (s, 3H), 2 26-2 65 (m, 10H), 3.35 (br s, 1H), 3 89 (t, 2H), 6 50-6 70 (m, 3H)

Step C.

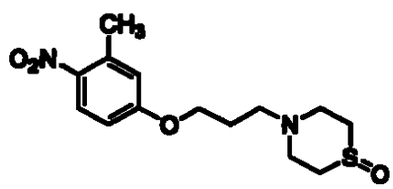
Carboxylic acid 105, amine 145, HOBt, EDAC, triethylamine, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 144 as an oil (0 95 g, 47%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 92 (m, 2H), 2 05 (s, 3H), 2 29 (s, 3H), 2 40-2 70 (m, 10H), 3 39 (s, 1H), 3 95 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 70 (s, 2H), 6 90 (d, 1H), 6 72-7 60 (m, 5H), 7 81 (d, 2H), 8 06 (s, 1H)

Example 67:



146

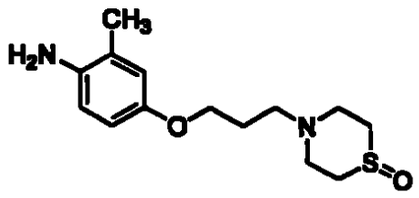
Step A



147

4-(3-bromo-propoxy)-2-methyl-1-nitro-benzene, and thiomorpholine-1-oxide (5 0 g, 18.2 mmol, which can be prepared according to Nachtergaele, Willy A , Anteunis, Marc J O , Bull Soc Chim Belg , EN, 89, 7, 1980, 525-536) were used in the same manner as to prepare compound 139 Compound 147 was obtained as an oil (2 1 g, 37%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 05 (ddd, 2H), 2 65 (s, 3H), 2 63 (t, 2H), 2 65-3 20 (m, 8H), 4 12 (t, 2H), 6 82 (m, 2H), 8 10 (s, 1H)

Step B:



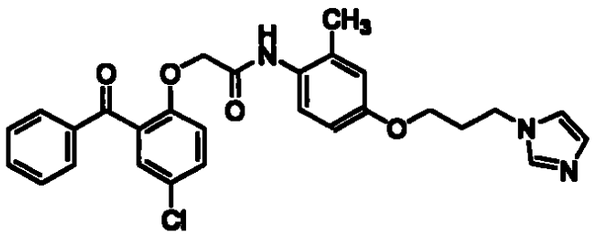
148

Compound 147 (2 1 g, 6 7 mmol) was used in the same manner as that to prepare compound 140 Amine 148 was obtained as an oil (2 1 g, 98%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 84 (ddd, 2H), 2 15 (s, 3H), 2 58 (t, 2H), 2 65-3.25 (m, 10H),3 84 (t, 2H), 6.28 (m, 3H)

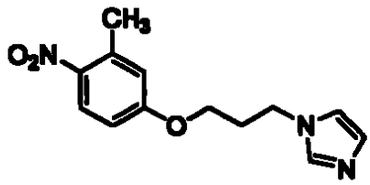
Step C:

Carboxylic acid 105, amine 148, HOBt, EDAC, triethylamine, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 146 as an oil (0 7 g, 32%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 95 (ddd, 2H), 2 71 (s, 3H), 2 63 (t, 2H), 2 65-3 20 (m ,8H), 4 00 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 72 (s, 2H), 7 03 (d, 2H), 7 38-7 85 (m, 6H), 7 85 (m, 2H), 8 15 (s, 1H)

Example 68



149

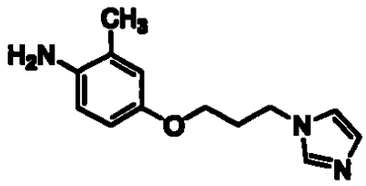


Step A:

150

4-(3-bromo-propoxy)-2-methyl-1-nitro-benzene, and imidazole (5 0 g, 18.2 mmol) were used in the same manner as to prepare compound 139 Compound 150 was obtained as an oil (3 1 g, 61%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 35 (ddd, 2H), 2 66 (s, 3H), 3 64 (d, 2H), 4 00 (d, 2H), 6 8 (s, 2H), 6 95 (d, 2H), 7 11 (d, 2H), 7 53 (s, 1H), 8 10 (d, 1H)

Step B:



151

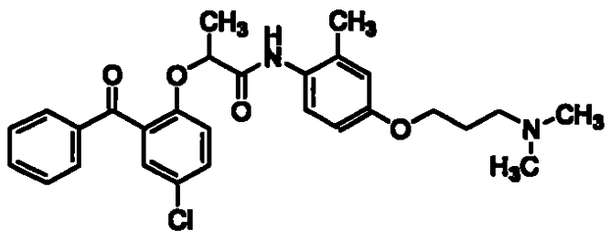
Compound 150 (3 1 g) was used in the same manner as that to prepare compound 140 Amine 148 was obtained as an oil (0 71 g, 26%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 27 (ddd, 2H), 2 18 (s, 3H), 3 88 (t, 2H), 4 06 (br s, 1H), 4 25 (t, 2H), 6 60 (m, 3H), 6 98 (d, 2H), 7 13 (d, 2H), 7 13 (d, 2H), 7 82 (s, 1H)

Step C:

Carboxylic acid 105, amine 151, HOBt, EDAC, triethylamine, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography

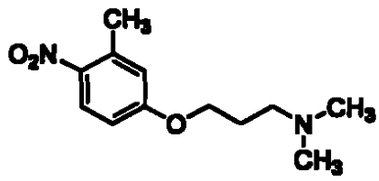
using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 149 as an oil (1 1 g, 51%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 27 (ddd, 2 H), 2 18 (s, 3H), 3 80 (t, 2H), 4 18 (t, 2H), 4 63 (s, 2H), 6 60-7 62 (m, 8H), 7 82 (d, 2H), 8 18 (s, 1H)

Example 69



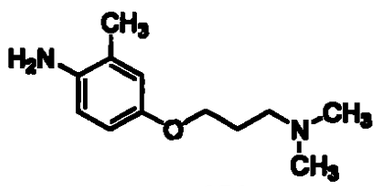
152

Step A

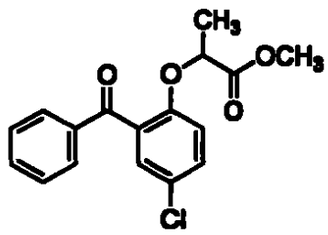


153

Step B:



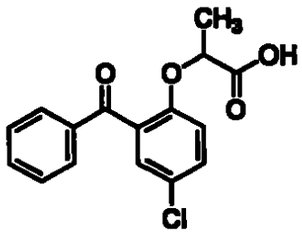
154



Step C

155

A mixture of 5-chloro-2-hydroxybenzophenone (25 g, 107 4 mmol), methyl 2-bromopropionate, K_2CO_3 (23 0 g, 161 mmol) and acetone (250 mL) were used according to general procedure II to afford 155 as a yellow oil (32 0 g, 94%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.22 (d, 3H), 3 64 (s, 3H), 4 62 (q, 1H), 6 78 (d, 1H), 7 22-7 61 (m, 5H)



Step D

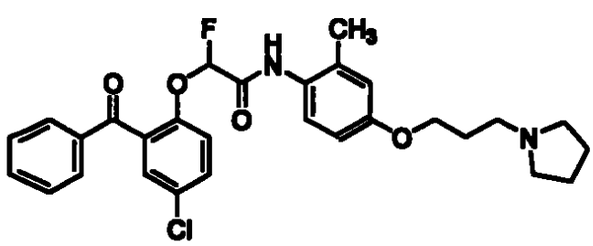
156

Ester 155 (11 g, 34 5 mmol), water (5 mL) and ethanol (150 mL) were used according to general procedure III, except that sodium hydroxide (5 mL of a 5N solution, 25 mmol) was used in place of lithium hydroxide Acid 156 was obtained as a brown oil (4 5 g, 43%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 65 (d, 3H), 4 96 (q, 1H), 7 10-7 98 (m, 8H).

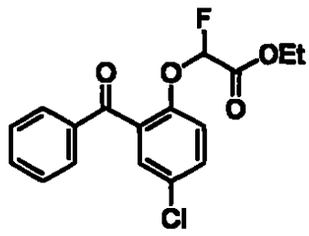
Step E.

Carboxylic acid 156, amine 154 (0 68 g, 3 3 mmol), EDAC, HOBt and DMF were used according to general procedure IV to afford compound 152 as an orange oil (1 1 g, 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 6 (d, 3H), 1 95 (ddd, 2H), 2 05 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2 45 (t, 2H), 3 88 (t, 2H), 4 92 (q, 1H), 6 64 (m, 9H), 7 84 (d, 2H), 8.22 (s, 1H)

Example 70



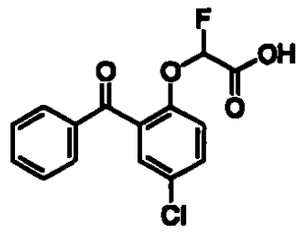
157



Step A

158

A mixture of 5-chloro-2-hydroxybenzophenone (6 3 g, 27 mmol) ethyl bromofluoroacetate, K_2CO_3 (4 5 g, 32 mmol) and DMF (50 mL) combined and the reaction mixture was allowed to stir at 80 °C for 24 h. The mixture was then filtered, and poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 158 as an oil (7 0 g, 77%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 22 (t, 3H), 4 17 (q, 2H), 5 66 (d, 1H), 5 87 (d, 1H), 7 19-8 82 (m, 8H)



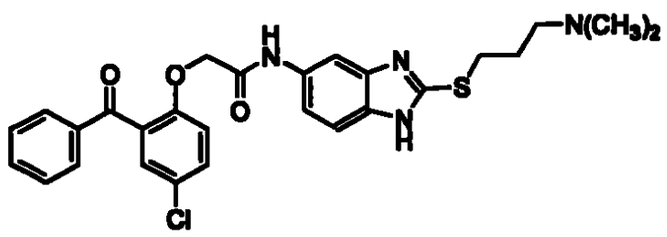
Step B.

159

Ester 158, water, and ethanol (150 mL) were used according to general procedure III, except that sodium hydroxide (5 mL of a 5N aqueous solution) was used in place of lithium hydroxide The solvents were removed under reduced pressure to afford 159 as white crystals (5 4 g, 84%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5 85 (d, 1H), 6 05 (d, 1H), 7 89 (m, 8H)

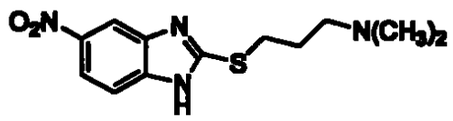
Step C:

Carboxylic acid 159, amine 140, EDAC, HOBt and DMF were used according to general procedure IV to afford 157 as a yellow foam (0 28 g, 17%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 92 (m, 4H), 2 08 (ddd, 2H), 2 22 (s, 3H), 2 62-2 85 (m, 6H), 4 03 (t, 2H), 5 96 (d, 1H), 6 16 (d, 1H), 6 73 (br s, 2H), 7 30-7 85 (m, 7H), 7 85 (m, 7H), 8 2 (s, 1H).



Example 71

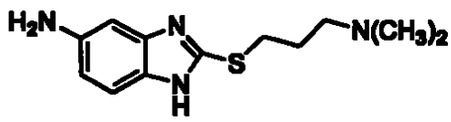
160



Step A

161

Into a round-bottom flask were placed 2-mercapto-5-nitrobenzimidazole (2 0 g, 10.2 mmol), K_2CO_3 (2 8 g, 20 4 mmol) and 3-(N,N-dimethylamino)-1-chloropropane hydrochloride (1 6 g, 10.2 mmol) and DMF (50 mL) The resulting mixture was allowed to stir at rt for 24 h, after which time the DMF was removed under reduced pressure to afford a brown oil. The product was purified by flash chromatography using 9 1 dichloromethane/methanol as eluant to afford 161 (1 5 g, 54%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 12 (ddd, 2H), 2.24 (s, 6H), 3 68 (t, 2H), 3 28 (t, 2H), 5 28 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8 18 (dd, 1H), 8 28 (s, 1H)



Step B

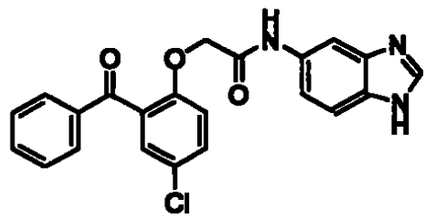
162

Into a stirred Parr bottle were placed compound 161 (1 50 g, 5 36 mmol), Pd/C (0 15 g, 10% w/w), and ethanol (300 mL) The bottle was pressurized to 5 atm. with hydrogen gas and the mixture was allowed to stir at rt for 3 h. The mixture was then filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure to afford 162 as an orange oil (0 80 g, 58%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 91 (ddd, 2H), 2.27 (s, 6H), 3 18 (t, 2H), 3 47 (br s, 2H), 3 68 (br s, 2H), 6 54 (dd, 1H), 6 71 (s, 1H), 7 26 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H)

Step C

Carboxylic acid 105, amine 162, EDAC, HOBt, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol as eluant to afford 160 as white crystals (0.24 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2 05 (ddd, 2H), 2 48 (s, 6H), 2 96 (t, 2H), 3 20 (br s, 2H), 4 62 (s, 2H), 5 22 (s, 1H), 6 86-8 20 (m, 11H), 9 00 (s, 1H)

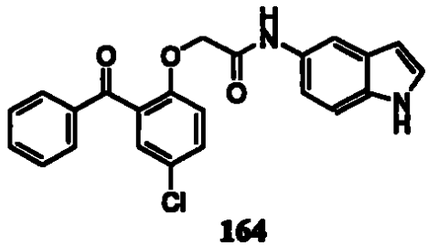
Example 72.



163

Carboxylic acid 105, 5-aminobenzimidazole, HOBt, EDAC and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 163 as white crystals (0.28 g, 35%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 66 (s, 2H), 6 97-8 16 (m, 11H), 9 11 (s, 1H), 10 1 (br s, 1H)

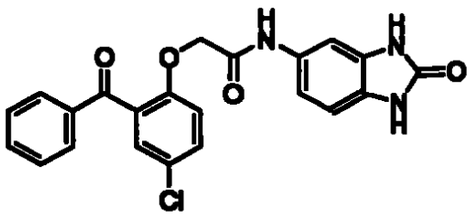
Example 73.



164

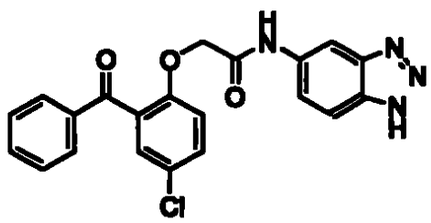
Carboxylic acid 105, 5-aminoindole, HOBt, EDAC, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 164 as white crystals (0.25 g, 32%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 71 (s, 2H), 6 58 (s, 1H), 7 06-8 72 (m, 14H)

Example 74



165

Carboxylic acid 105, 5-aminobenzimidazolone, HOBt, EDAC, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 165 as white crystals (0 44 g, 27%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 71 (s, 2H), 6 83-7 86 (m, 11H), 9 62 (s, 1H), 10 55 (s, 1H), 10 59 (s, 1H)

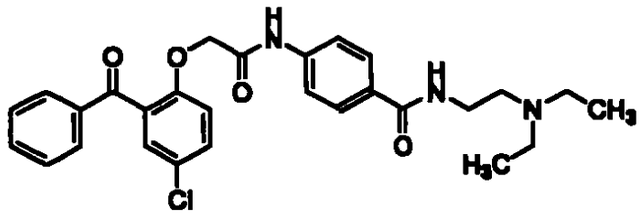


Example 75·

166

Carboxylic acid 105, 5-aminobenztriazole, HOBt, EDAC, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 166 as white crystals (0 75 g, 91%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 79 (s, 2H), 7 06-8 61 (m, 11H), 9 81 (s, 1H), 12 60 (br s, 1H)

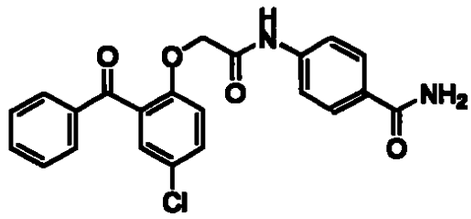
Example 76.



167

Carboxylic acid 105, N1-[2-(diethylamino)ethyl]-4-aminobenzamide, HOBt, EDAC, and DMF were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 167 as white crystals (0 12 g, 12%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.21 (t, 6H), 2 83 (q, 4H), 2 90 (dd, 2H), 3 66 (dd, 2H), 4 73 (s, 2H), 7 04-7 95 (m, 13H), 9.43 (s, 1H)

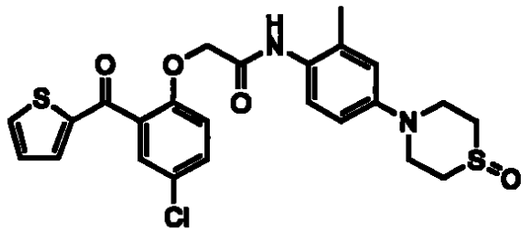
Example 77



168

Carboxylic acid 105, 4-aminobenzamide, HOBt, EDAC, and DMF were used according to general procedure IV. The product was purified by flash chromatography using 95 5 dichloromethane/methanol to afford 168 as white crystals (0 13 g, 13%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 75 (s, 2H), 5 34 (s, 2H), 7 06-7 97 (m, 12H), 9 53 (s, 1H)

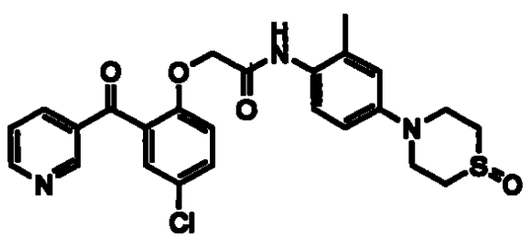
Example 78:



169

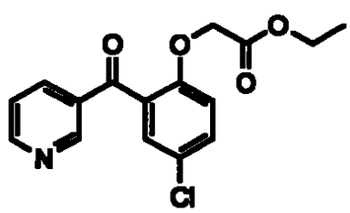
Carboxylic acid 112 (0 15 g, 0 51 mmol), amine 399 (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 7 g, 0 51 mmol), EDAC (0 98 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) and anhydrous DMF (7 mL) were used according to general procedure IV Treatment of the resulting yellow oil with diethyl ether provided 169 (0 052 g, 20 %) as a yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 99 (s, 1H), 8 08 (d, J= 4 8 Hz, 1H), 7 63 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 7 58 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7 50 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6 84 (s, 1H), 6 78 (d, J= 8 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H), 3 70 (m, 2H), 3 54 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 64 (m, 2H), 2 02 (s, 3H).

Example 79:



170

Step A:

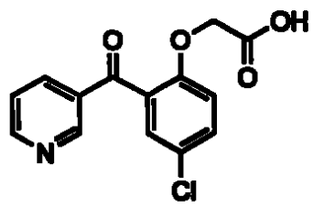


171

Phenol 21 (1 5 g, 6 4 mmol), K_2CO_3 (4 4 g, 32.2 mmol), ethyl bromoacetate

(0 79 mL, 1 18 g, 7 1 mmol) and acetone (150 mL) were used according to general procedure II to provide 171 as an oil (4 0 g, >100%) The product was used in the next step without any further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 97 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 8 75 (d, J= 4 Hz, 1H), 8 18 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7 43 (m, 3H), 6 78 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 4 50 (s, 2H), 4 17 (m, 2H), 1.20 (m, 3H)

Step B



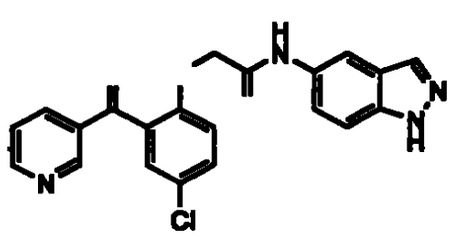
172

Ester 171 (4 0 g, 12 5 mmol), THF (25 mL), water (12 mL), EtOH (12 mL) and LiOH (1 32 g, 31 5 mmol) were used according to general procedure III Treatment of the resulting yellow gel with ether provided 172 (1 09 g, 29%) as a pale yellow solid. The product was used in the next reaction without any further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 85 (d, J= 2 Hz, 1H), 8 75 (d, J= 4 8 Hz, 1H), 8 10 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 47 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7 10 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H)

Step C

Carboxylic acid 172 (0 10 g, 0 34 mmol), amine 399 (0 076 g, 0 34 mmol), HOBt (0 046 g, 0 34 mmol), EDAC (0 19 g, 0 34 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 68 mmol) and anhydrous DMF (5 mL) were used according to general procedure IV Treatment of resulting oil with diethyl ether provided 170 (0 036 g, 21 %) as a pale yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 99 (s, 1H), 8 88 (s, 1H), 8 75 (s, 1H), 8 10 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7 63 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 7 49 (m, 2H), 7.20 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 7 05 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 6 81 (s, 1H), 6 75 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 4 67 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 51 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 1 96 (s, 3H)

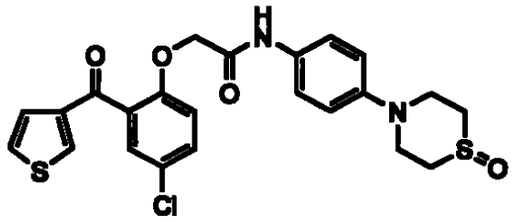
Example 80:



173

Carboxylic acid 172 (0 10 g, 0 34 mmol), 5-aminoindazole (0 045 g, 0 34 mmol), HOBt (0 046 g, 0.34 mmol), EDAC (0 19 g, 0 34 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 68 mmol) and anhydrous DMF (5 mL) were used according to general procedure IV Treatment of resulting oil with diethyl ether provided 173 (0 067 g, 49%) as a brown solid ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 97 (s, 1H), 9 82 (s, 1H), 8 91 (d, J= 2 Hz, 1H), 8 71 (m, 1H), 8 14 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 99 (s, 2H), 7 61 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 50 (m, 2H), 7 44 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 19 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H) MS (ES) 407 (M^+)

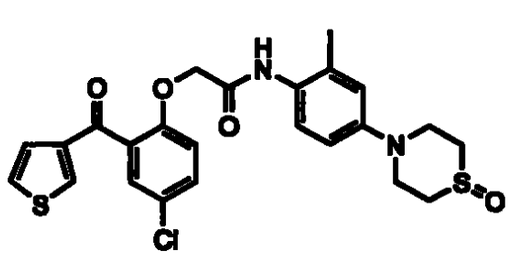
Example 81



174

Carboxylic acid 119 (0 15 g, 0 51 mmol), amine 399 (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 07 g, 0 51 mmol), EDAC (0 1 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) and anhydrous DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 2% MeOH CH_2Cl_2 as eluant to provide a yellow oil. Treatment of the oil with diethyl ether provided 174 (0 065 g, 26%) as a pale yellow solid ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7 62 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7 45 (m, 3H), 7 16 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 93 (m, 2H), 4 70 (s, 2H), 3 66 (m, 2H), 3 50 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 66 (m, 2H) MS (ES) 489 (M^+)

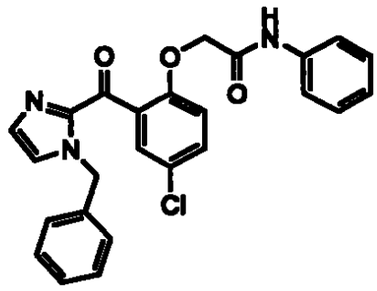
Example 82:



175

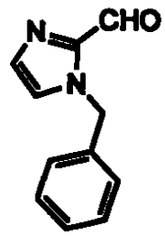
Carboxylic acid 119 (0 15 g, 0 51 mmol), amine 399 (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 07 g, 0 51 mmol), EDAC (0 1 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) and anhydrous DMF (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 2% MeOH CH_2Cl_2 as eluant to provide a yellow oil Treatment of the oil with diethyl ether provided 175 (0 046 g, 18%) as a pale yellow solid ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 94 (s, 1H), 8 24 (s, 1H), 7 58 (m, 2H), 7 49 (s, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 18 (m, 2H), 6 78 (m, 2H), 4 73 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 54 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 65 (m, 2H), 2 01 (s, 3H) MS (ES) 503 (M^+)

Example 83



176

Step A:

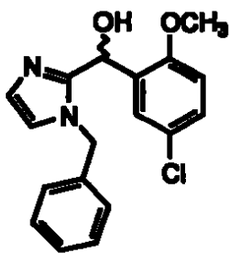


177

In a round bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel and nitrogen on demand, 1-Benzylimidazole (2 0 g, 12 6 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and cooled to –78 °C by means of a dry ice/ acetone bath. N-Butyllithium (8 8 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 1 3 7 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to stir for 15-20 min at –78 °C Anhydrous N,N-dimethylformamide (1 3 mL, 0 0013 mmol) was added dropwise and reaction was allowed to stir for an additional 45 min at –78 °C When judged to be complete, the reaction was quenched by dropwise addition of water and

extracted with EtOAc The organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 177 (2 1 g, 88 %) as a white solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 68 (s, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 30 (m, 4H), 7 16 (d, J= 7 Hz, 2H), 5 57 (s, 2H)

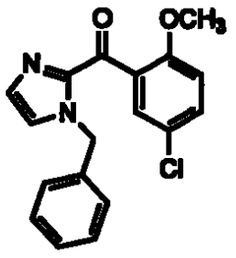
Step B:



178

In a round bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel and nitrogen on demand, 2-bromo-4-chloroanisole (1 5 mL, 2 4 g, 11 4 mmol) was dissolved in diethyl ether (17 mL) and cooled to –78 °C by means of a dry ice/ acetone bath. N-Butyllithium (7 8 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 12 5 mmol) was added in a dropwise manner via addition funnel and the reaction was allowed to stir for 30 min at –78 °C, after which time the reaction was quenched by dropwise addition of water and extracted with EtOAc The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 178 (1 5 g, 42 %) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 27 (m, 4H), 7 16 (m, 1H), 7 00 (m, 3H), 6 83 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 6 71 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 6 11 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 5 07 (m, 2H), 4.49 (bs, 1H), 3 73 (s, 3H)

Step C:

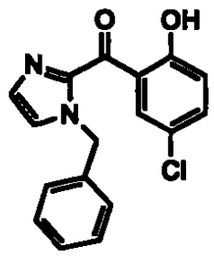


179

In a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was placed alcohol 178 (1 5 g, 4.6 mmol), CH_2Cl_2 (55 mL) and MnO_2 (4 0 g, 46 mmol) The reaction was allowed to stir at RT for 30 min, after which time, the reaction was filtered through a

pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide 179 (1 5 g, >99 %) as a clear gel ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 43 (d, J= 4 Hz, 1H), 7 37 (m, 4H), 7 32 (m, 3H), 7 11 (s, 1H), 6 91 (d, J= 12 Hz, 1H), 5 71 (s, 2H), 3 75 (s, 3H)

Step D



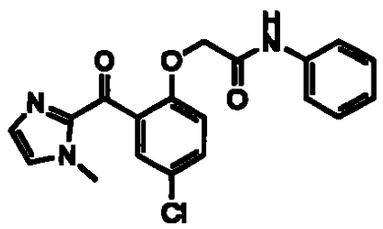
180

Anisole 179 (1 5 g, 4 6 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL) and BBr_3 (12 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 11 5 mmol) were used according to general procedure IX The resulting brown oil was filtered through a pad of silica gel using CH_2Cl_2 as eluant and the solvents were removed under reduced pressure to provide 180 (0 9 g, 64%) as a yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 48 (s, 1H), 7 34 (m, 9H), 6 96 (d, J= 9 Hz, 1H), 5 65 (s, 2H)

Step E.

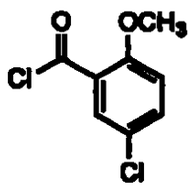
In a round bottom flask equipped with a stir bar, reflux condensor and nitrogen on demand were added the phenol 180 (0 1 g, 0.32 mmol), acetone (7 mL), K_2CO_3 (0.22 g, 1 6 mmol) and the amide # (0 058 g, 0 34 mmol) The reaction was allowed to stir at reflux for 18-24 h, after which it was poured into a separatory funnel containing water and ethyl acetate. The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure The resulting product was purified by flash chromatography using 3 1 hexanes/ethyl acetate to 1 3 hexanes/ethyl acetate as a solvent gradient to provide 176 (0 077 g, 54 %) as a white solid ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10 17 (s, 1H), 7 70 (m, 3H), 7 39 (m, 11H), 6 94 (d, J= 9 Hz, 1H), 5 79 (s, 2H), 4 71 (s, 2H) MS(ES) 445(M^+), 446 $(M+H)^+$

Example 84



181

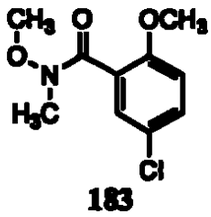
Step A



182

5-Chloro-*o*-anisic acid (7 5 g, 40.2 mmol), CH_2Cl_2 (75 mL), oxalyl chloride (3 7 mL, 5 3 g, 42.2 mmol), and N,N-dimethylformamide (4-5 drops) were used according to general procedure V to afford 182 (8 0 g, 97%) as a yellow oil The product was used in the next step without further purification or characterization.

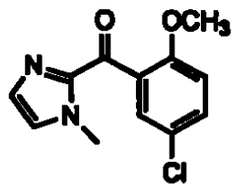
Step B.



183

Acid chloride 182 (8 0 g, 39 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (7 6 g, 78 0 mmol), $CHCl_3$ (100 mL), and triethylamine (27 mL, 19 7 g, 195 mmol) were used according to general procedure VII The resulting colorless oil was treated with diethyl ether to provide 183 (6 0 g, 67 %) as a white solid The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 40 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 3 75 (s, 3H), 3 42 (bs, 3H), 3 19 (bs, 3H) MS (ES) 229(M^+).

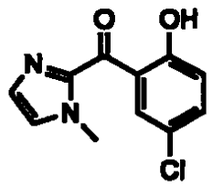
Step C



184

In a round bottom flask equipped with a stir bar , an addition funnel and nitrogen on demand, 1-methylimidazole (2 0 g, 24 4 mmol) was dissolved in diethyl ether (50 mL) and cooled to –78 °C by means of a dry ice/ acetone bath N-Butyllithium (15 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 24 4 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to stir for 30 min at –78 °C Amide 183 (5 1 g, 22.2 mmol) was added as a solid maintaining reaction temp at –78 °C When judged to be complete, the reaction was quenched by dropwise addition of water and extracted with EtOAc The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure The resulting product was purified by flash chromatography using 1 1 hexanes/ethyl acetate to provide 184 (3 3 g, 55 %) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 60 (s, 1H), 7 53 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 42 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 17 (m, 1H), 7 13 (s, 1H), 4 03 (s, 3H), 3 73 (s, 3H)

Step D:



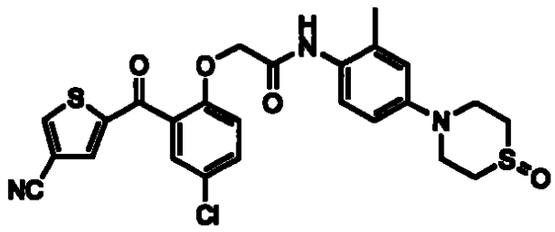
185

Anisole 184 (3 3 g, 13.2 mmol), CH_2Cl_2 (60 mL), and BBr_3 (53 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 53 mmol) were used according to general procedure IX to provide 185 (2 0 g, 69%) as a yellow solid The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 90 (s, 1H), 7 83 (d, J= 2 Hz, 1H), 7 62 (s, 1H), 7 56 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 04 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 03 (s, 3H)

Step E·

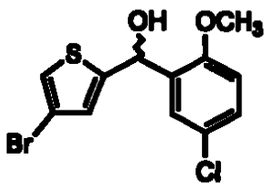
In a round bottom flask equipped with a stir bar, reflux condenser, and nitrogen on demand were added the phenol 185 (0 15 g, 0 67 mmol), acetone (5 mL), K_2CO_3 (0 46 g, 3 3 mmol), and the amide 142 (0 12 g, 0 70 mmol) The reaction was allowed to stir at reflux for 18-24 h, after which time the reaction was poured into a separatory funnel containing water and ethyl acetate. The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 3 1 hexanes/EtOAc to 1 3 hexanes/EtOAc as a solvent gradient to provide 181 (0 065 g, 25 %) as a white solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 06 (s, 1H), 7 55 (m, 5H), 7 29 (t, J= 8 Hz, 2H), 7 10 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 4 02 (s, 3H)

Example 85.



186

Step A

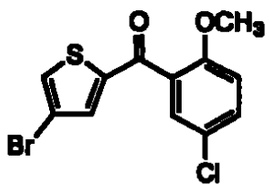


187

In a round bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel and nitrogen on demand was added 2-bromo-4-chloroanisole (9 8 mL, 15 7 g, 71.3 mmol) and anhydrous THF (120 mL) and the reaction was cooled to –78 °C by means of a dry ice/ acetone bath. N-Butyllithium (45 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 72 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to stir for 30 min at –78 °C 4-Bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (15 g, 79 mmol) was added and the reaction temperature was maintained at –78 °C When judged to be complete, the reaction was quenched by dropwise addition of water and extracted with ethyl acetate. The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and

concentrated under reduced pressure to provide 187 (16 3 g, 62%) The product was used in the next step without further purification or characterization.

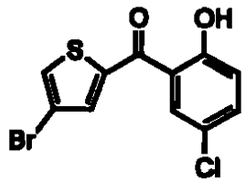
Step B



188

In a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed the alcohol 187 (16 3 g, 49 mmol), CH_2Cl_2 (200 mL), and MnO_2 (21 1 g, 240 mmol) The reaction was allowed to stir at RT for 18-24h, after which time the mixture was filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure to provide 188 (2 3 g, 14 %) as an orange oil The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 19 (s, 1H), 7 55 (m, 1H), 7 45 (m, 2H), 7 19 (d, J= 9 Hz, 1H), 3 72 (s, 3H)

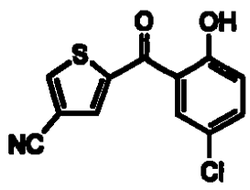
Step C



189

Anisole 188 (2 3 g, 7 0 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL), and BBr_3 (21 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 21 mmol) were used according to general procedure to provide 189 (2 1 g, 94%) as a yellow solid The product was used without further purification in the next step ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10 45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7 57 (d, J= 1 2 Hz, 1H), 7 46 (m, 2H), 7 02 (d, J= 9 Hz, 1H)

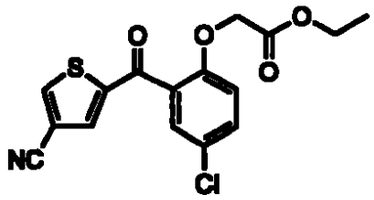
Step D:



190

In a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added the phenol 189 (2 1 g, 6 6 mmol), N-methylpyrollidinone (100 mL), and CuCN (1.2 g, 13.2 mmol) and the reaction was heated to reflux for 2-5h. When judged to be complete, the reaction was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, treated with activated carbon, dried over Na_2SO_4, filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting brown oil was purified by flash chromatography using 5% MeOH/CH_2Cl_2 as eluant to provide 190 (0 5 g, 29 %) as a yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7 85 (s, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 51 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J= 9 Hz, 1H)

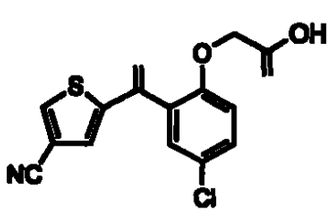
Step E.



191

Phenol 190 (0 5 g, 1 9 mmol), K_2CO_3 (0 66 g, 4 7 mmol), ethyl bromoacetate (0 2 mL, 0.32 g, 1 9 mmol) and acetone (20 mL) were used according to general procedure II to provide 191 as a clear oil (0 7 g, >100%). The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 00 (s, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 62 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 54 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 17 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H), 4 07 (m, 2H), 1.21 (m, 3H)

Step F.



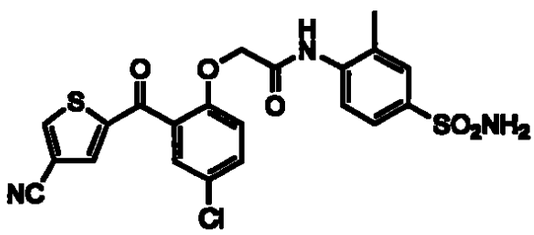
192

Ester 191 (0 7 g, 2 mmol), THF (10 mL), water (5 mL), EtOH (5 mL) and LiOH (0.2 g, 5 mmol) were used according to general procedure III to provide 192 (0 5 g, 80 %) as an orange gel The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step G

Carboxylic acid 192 (0 16 g, 0 49 mmol), amine 399 (0 13 g, 0 34 mmol), HOBt (0 079 g, 0 34 mmol), EDAC (0 14 g, 0 34 mmol) and anhydrous DMF (7 mL) were used according to general procedure IV Treatment of resulting product with diethyl ether provided 186 (0 052 g, 21 %) as a pale yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 11 (s, 1H), 8 94 (s, 1H), 8 12 (s, 1H), 7 62 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 53 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 14 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 84 (s, 1H), 6 77 (d, J= 8 Hz, 1H), 4 77 (s, 2H), 3 70 (m, 2H), 3 52 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 2 03 (s, 3H) MS(ES) 528 (M^+)

Example 86

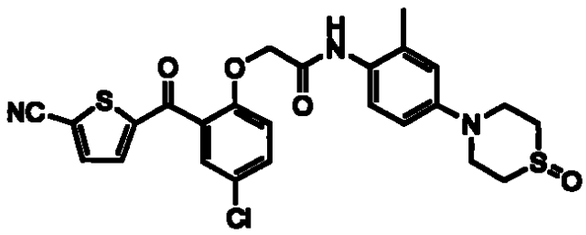


193

In a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added the acid 192 (0 36 g, 1 1 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) and oxalyl chloride (0 1 mL, 0 14 g, 1 1 mmol) The mixture was cooled to 0 °C and N,N-dimethylformamide (1-2 drops) was added. The reaction was allowed to warm to rt over a period of 30-60 min, after which time the mixture was concentrated under reduced pressure to afford the acid chloride. The acid chloride, acetonitrile (20 mL), triethylamine (0 4 mL, 0.29 g, 2 9 mmol) and the sulfonamide (0 26 g, 1 4 mmol) were combined and allowed to stir at RT for 18-24 h. When judged to be complete, the reaction was poured into a separatory funnel containing water and ethyl acetate. The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and the

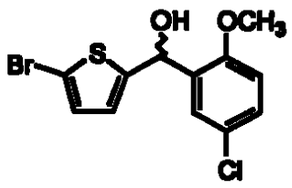
solvents were removed under reduced pressure. The resulting gel was treated with diethyl ether to provide 193 (0 11 g, 20%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 45 (s, 1H), 8 95 (s, 1H), 8 11 (s, 1H), 7 61 (m, 6H), 7.23 (s, 2H), 4 87 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

Example 87:



194

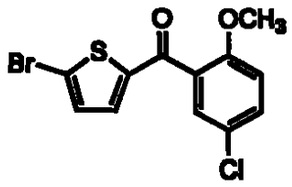
Step A.



195

In a round bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel and nitrogen on demand was added 2-bromo-4-chloroanisole (9 8 mL, 15 7 g, 71.3 mmol) and diethyl ether (250 mL) The reaction was cooled to –78 °C by means of a dry ice/acetone bath, and n-Butyllithium (45 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 72 mmol) was added dropwise, the reaction was allowed to stir for 30 min at –78 °C, after which 5-bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (15 g, 79 mmol) was added. When judged to be complete, the reaction was quenched by dropwise addition of water and extracted with ethyl acetate. The organics were collected, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 195 (20 g, 77%). The product was used in the next step without further purification or characterization.

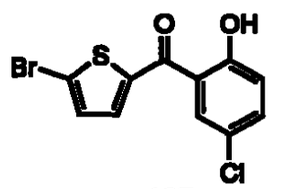
Step B



196

To a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added the alcohol **195** (20 g, 60 mmol), CH_2Cl_2 (300 mL), and MnO_2 (15 6 g, 180 mmol) The reaction was allowed to stir at RT for 90 min, after which time it was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **196** (15 3 g, 77 %) as a pale yellow oil The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 55 (m, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 33 (t, J= 3, 9 Hz, 1H), 7.26 (t, J= 3 Hz, 1H), 7 17 (m, 1H), 3 72 (s, 3H)

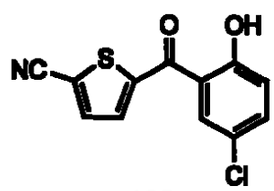
Step C.



197

Anisole **196** (8.2 g, 25 mmol), CH_2Cl_2 (175 mL), and BBr_3 (74 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 74 mmol) were used according to general procedure IX to provide **197** (6 8 g, 87%) The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 7 39 (dd, J= 2 4, 6 Hz, 1H), 7 35 (m, 4H), 6 94 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H)

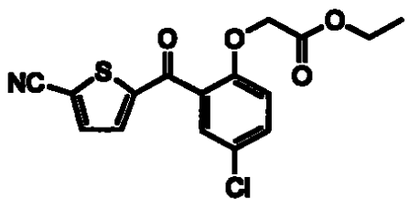
Step D:



198

In a round bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added the phenol 197 (8 5 g, 27 mmol), N-methylpyrrolidinone (350 mL), and copper (I) cyanide (4 8 g, 54 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 2-5h. When judged to be complete, the reaction was allowed to cool to rt and poured into a beaker containing ethyl acetate and water The organics were collected, treated with activated carbon, dried over Na_2SO_4, filtered through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure The resulting brown oil was purified by flash chromatography using 5% MeOH/CH_2Cl_2 as eluant to provide 198 (6 8 g, 21 %) as a yellow solid ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10 57 (s, 1H), 8 04 (t, J= 2 Hz, 1H), 7 68 (m, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 03 (d, J =8 4 Hz, 1H) MS (ES) 262 (M-H)$^-$

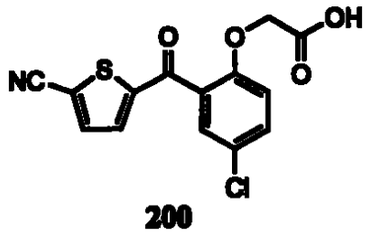
Step E:



199

Phenol 198 (1.5 g, 5 7 mmol), K_2CO_3 (3 9 g, 29 mmol), ethyl bromoacetate (0 7 mL, 1 1 g, 6 3 mmol) and acetone (125 mL) were used according to general procedure II to provide 199 as a clear oil (2.0 g, >100%) The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step F:



200

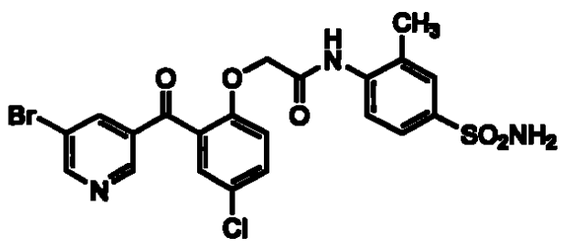
Ester 199 (2 0 g, 5 7 mmol), THF (20 mL), water (10 mL), EtOH (10 mL) and LiOH (1 0 g, 22 8 mmol) were used according to general procedure III to provide 200(0 42 g, 23 %)

as an orange gel The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step G:

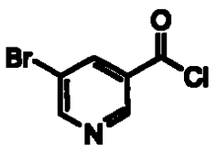
Carboxylic acid 200 (0 42 g, 1 3 mmol), amine 399 (0 36 g, 1 6 mmol), HOBt (0 22 g, 1 6 mmol), EDAC (0 38 g, 2 0 mmol) and anhydrous DMF (7 mL) were used according to general procedure IV The resulting brown oil was purified by flash chromatography using 2 % MeOH/CH_2Cl_2 as eluant. Treatment of the resulting product with diethyl ether provided 194 (0 071 g, 10 %) as a white solid ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 83 (d, J= 4 5 Hz, 1H), 7 69 (m, 2H), 7 61 (s, 1H), 7.27 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 18 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 90 (s, 1H), 6 83 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H), 3 76 (m, 2H), 3 58 (m, 2H), 2 93 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2 07 (s, 3 H)

Example 88



201

Step A:

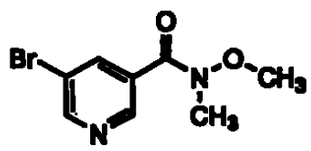


202

5-Bromonicotinic acid (5 0g, 0 025 mol), oxalyl chloride (2 4 mL, 3 5g, 0 027 mol), methylene chloride (1 25 mL), and N,N-dimethylformamide (2 drops) were used according to general procedure V to provide 202 (6 0g, >100%) as a white solid The product was

used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 04 (d, J= 1 5 Hz, 1H), 8 97 (d, J= 2 1 Hz, 1H), 8.44 (t, J= 1 8 Hz, 1H)

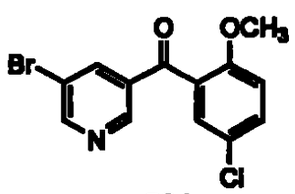
Step B.



203

Acid chloride 202 (4 0 g, 0 018 mol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3 5 g, 0 036 mol), Et_3N (7 5 mL, 5 5 g, 0 054 mol), and $CHCl_3$ (150 mL) were used according to general procedure VII to provide 203 (3.2 g, 74%) as a yellow oil The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 79 (d, J= 2 Hz, 1H), 8 72 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 8.20 (t, J= 2 Hz, 1H), 3 53 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)

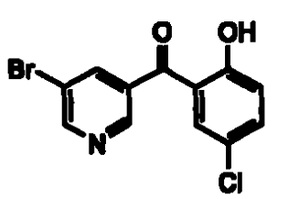
Step C



204

Amide 203 (1 8 g, 7.3 mmol), n-butyllithium (5 0 mL of a 1 6 M soln. in hexanes, 8 0 mmol), 2-bromo-4-chloroanisole (1 0 mL, 1 6 g, 7 3 mmol), and diethyl ether (20 mL) were used according to general procedure VIII The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexanes ethyl acetate as eluant to afford 204 (1 5 g, 63%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 93 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 8 71 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.21 (t, J= 2 Hz, 1H), 7 63 (dd, J=2 8, 9.2 Hz, 1H), 7 48 (d, J=2 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3 65 (s, 3H)

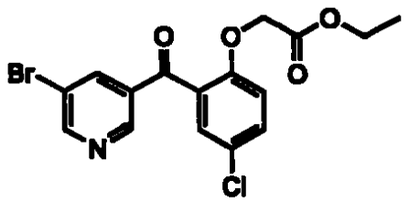
Step D:



205

Anisole 204 (2 0 g, 6 1 mmol), BBr_3 (18 4 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 18 4 mmol), and CH_2Cl_2 (50 mL) were used according to general procedure IX to afford 205 (3 4 g, >100%) as a yellow foam. The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 57 (s, 1H), 8 91 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 8 75 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 8 21 (t, J=2 Hz, 1H), 7 48 (dd, J=2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 41 (d, J=2 8 Hz, 1H), 6 97 (d, J=8 8 Hz, 1H) MS (ES) 314 $(M+H)^+$, 312 $(M-H)^-$

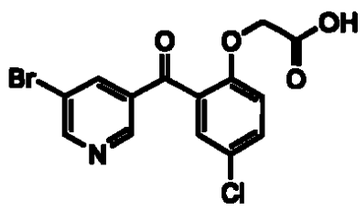
Step E·



206

Phenol 205 (0 55 g, 1 7 mmol), ethyl bromoacetate (0 21 mL, 0 32 g, 1 9 mmol), K_2CO_3 (0 73 g, 5 3 mmol), and acetone (25 mL) were used according to general procedure II to provide 206 (0 58 g, 83%) as a red oil The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 97 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 8 84 (d, J= 1 8 Hz, 1H), 8 30 (t, J= 1 8 Hz, 1H), 7 66 (dd, J=2 7, 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7 19 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H), 4 18 (m, 2H), 1.2 (m, 3H)

Step F.



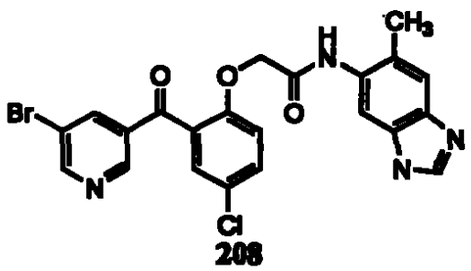
207

Ester 206 (0 58 g, 1 45 mmol), LiOH (0 15 g, 3 64 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (20 mL) were used according to general procedure III The resulting orange residue was treated with diethyl ether to afford 207 (0.2 g, 42%) as a yellow solid. The product was used th next step without further purification or characterization.

Step G.

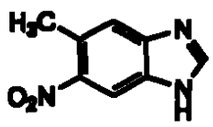
Acid **207** (91 mg, 0 25 mmol), oxalyl chloride (0 023 mL, 33 mg, 0.26 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline **466** (42 mg, 0.23 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1.25 mmol), acetone (10 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting yellow residue was washed with several portions of diethyl ether to afford **201** (20 mg, 15%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8 9 41 (s, 1H), 8 89 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 8 83 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 8.29 (t, J=2 Hz, 1H), 7 65 (dd, J=2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 62 (s, 1H), 7 58 (m, 2H), 7 53 (d, J=2 8 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 4 79 (s, 2H), 2 15 (s, 3H) MS (ES) 538 $(M-H)^-$

Example 89:



208

Step A:

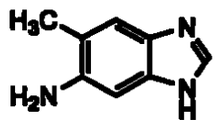


209

To a round-bottom flask equipped with a stir bar was added 5-methylbenzimidazole (4 0 g, 0 030 mol), and concentrated H_2SO_4 (65 mL) The reaction was cooled to 0 °C and potassium nitrate (2 75 g, 0 027 mol) was added portion-wise. After stirring for 1 h, the reaction was poured over ice and solid Na_2CO_3 was added to adjust to pH >8 The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, the organics were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow solid. The solid was

recrystallized using 1 1 methanol-water, making sure to filter any undissolved material while mixture was hot, to obtain 209 (1 8 g, 34 %) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 96 (bs, 1H), 8 48 (s, 1H), 8 34 (s, 1H), 7 65 (s, 1H), 2 64 (s, 3H) MS (ES) 222 $(M-H)^-$

Step B:



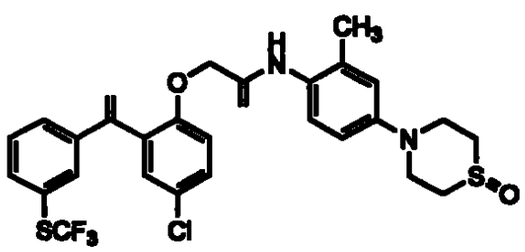
210

To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 209 (2 2 g, 0 012 mol), absolute ethanol (75 mL), and palladium on charcoal (0.23 g of 10% Pd/C, 10% by weight) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 50 psig for 16 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide a residue The residue was washed several times with diethyl ether to afford 210 (1 0g, 57%) as a pink solid. At ambient temperature, the product exists as a mixture of tautomers. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 100 °C) δ 11 60 (bs, 1H), 7 79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6 82 (s, 1H), 4 39 (bs, 2H), 2 20 (s, 3H) MS (ES) 148 $(M+H)^+$

Step C.

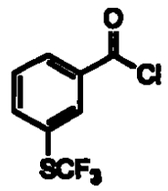
Acid 207 (0 1 g, 0 27 mmol), HOBt (40 mg, 0.27mmol), EDAC (52 mg, 0.27 mmol), , aniline 210 (40 mg, 0 27 mmol), and N,N-dimethylformamide (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 2% MeOH 1% Et_3N $CHCl_3$ as eluant to afford 208 (7 6 mg, 5%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 18 (s, 1H), 8 85 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8 12 (s, 1H), 7 66 (d, J= 7 Hz, 1H), 7 53 (m, 2H), 7 37 (m, 1H), 7.23 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 75 (s, 2H), 2 12 (s, 3H) MS (ES) 501 $(M+H)^+$

Example 90



211

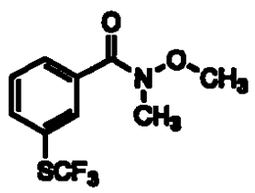
Step A:



212

3-(Trifluoromethylthio)benzoic acid (2 0g, 9 0 mmol), oxalyl chloride (0 8 mL, 1 14 g, 9 0 mmol), methylene chloride (50 mL), and N,N-dimethylformamide (4 drops) were used according to general procedure V to provide 212 (2.0 g, 94%) The product was used in the next step without further purification or characterization.

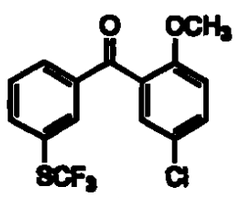
Step B.



213

Acid chloride 212 (2 0 g, 8 3 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.0 g, 20 5 mmol), Et_3N (2.4 mL, 1 7 g, 16 8 mmol), and $CHCl_3$ (40 mL) were used according to general procedure VII to provide 213 (1 6 g, 70%) as a clear oil The product was used in the next step without further purification. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 87 (s, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 60 (t, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

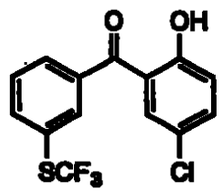
Step C



214

Amide 213 (0 8 g, 3 0 mmol), n-butyllithium (1 3 mL of a 2 5 M soln. in hexanes, 3 3 mmol), 2-bromo-4-chloroanisole (0 41 mL, 0 66 g, 3 0 mmol), and diethyl ether (10 mL) were used according to general procedure VIII The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexanes ethyl acetate as eluant to afford 214 (0 56 g, 55%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 97 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 87 (m, 2H), 7 68 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 60 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 45 (d, J=2 8 Hz, 1H), 7 21 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 3 62 (s, 3H)

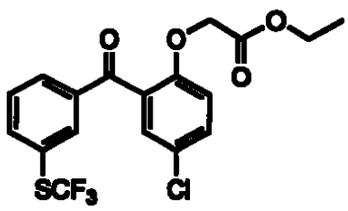
Step D:



215

Anisole 214 (0 56 g, 1 6 mmol), BBr_3 (2 0 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 2 0 mmol), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure IX to afford 215 (0 45 g, 86%) The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 42 (s, 1H), 7 95 (m, 2H), 7 87 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.66 (t, J=8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 35 (d, J=2 8 Hz, 1H), 6 96 (d, J=8 8 Hz, 1H) MS (ES) 331 (M-H)$^-$

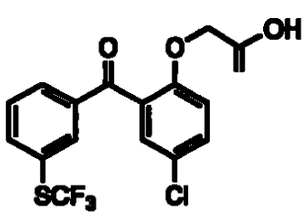
Step E



216

Phenol 215 (0 45 g, 1 4 mmol), ethyl bromoacetate (0 17 mL, 0 25 g, 1 5 mmol), K_2CO_3 (0 48 g, 2 5 mmol), and acetone (20 mL) were used according to general procedure II to provide 216 (0 6 g, >100%) as a yellow oil The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step F:



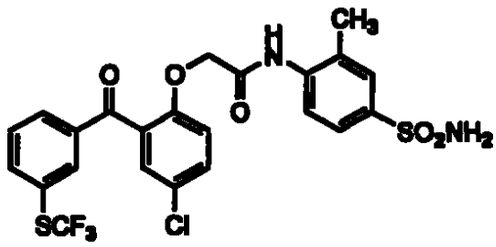
217

Ester 216 (0 6 g, 1 4 mmol), LiOH (0 15 g, 3 64 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (15 mL) were used according to general procedure III The resulting yellow oil was treated with hexanes to afford 217 (0.2 g, 36%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8 8 13 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 8 06 (s, 1H), 7 92 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J= 7 6 Hz, 1H), 7 46 (dd, J= 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 33 (d, J=2 4 Hz, 1H), 6 85 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 3 96 (s, 2H) MS (ES) 389 $(M-H)^-$

Step G:

Acid 217 (50 mg, 0 13 mmol), HOBt (18 mg, 0 13mmol), EDAC (25 mg, 0 13 mmol), aniline 399 (29 mg, 0 13 mmol), and N, N-dimethylformamide (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ as eluant and treated with several portions of hexanes to afford 211 (40 mg, 51%) as a beige solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8 8 92 (s, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 96 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 7 94 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 7 64 (m, 2H), 7 49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7 20 (d, J=8 8 Hz, 1H), 7 06 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 6 81 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 6 75 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 65 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 51 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 64 (m, 2H), 1 96 (s, 3H) MS (ES) 597 (M^+), 596 $(M-H)^-$

Example 91

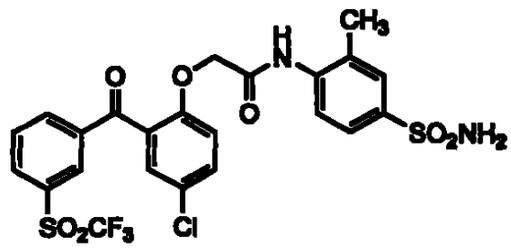


218

Acid 217 (70 mg, 0 18 mmol), oxalyl chloride (0 017 mL, 25 mg, 0.20 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 466 (39 mg, 0.21 mmol), $NaHCO_3$ (84 mg, 1 0 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting yellow solid was washed with minimal

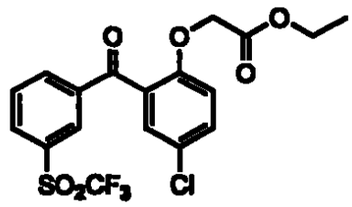
diethyl ether to afford **218** (50 mg, 45%) as a white solid ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 44 (s, 1H), 8 38 (m, 3H), 8 01 (m, 1H), 7 70 (m, 5H), 7.31 (m, 3H), 4 80 (s, 2H), 2 16 (s, 3H) MS (ES) 559 (M^+)

Example 92



219

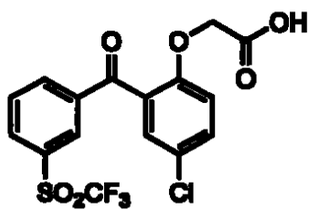
Step A.



220

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, nitrogen on demand, and an addition funnel, were placed the ester **216** (0 56 g, 1 34 mmol) and CH_2Cl_2 (25 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C A solution of m-chloroperoxybenzoic acid in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise via addition funnel and the resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 0 5 h, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 16 h. When judged to be complete, the reaction was quenched with 10% sodium metabisulfite solution and extracted with CH_2Cl_2. The organics were collected, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford **220** (0 56 g, 93%) as a pale yellow oil The product was used in the next reaction without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 38 (d, J= 8 Hz, 1H), 8 29 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7 96 (t, J= 7 6 Hz, 1H), 7 62 (dd, J= 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 55 (d, J=2 8 Hz, 1H), 7 17 (d, J=8 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H), 4 05 (m, 2H), 1.21 (m, 3H).

Step B·



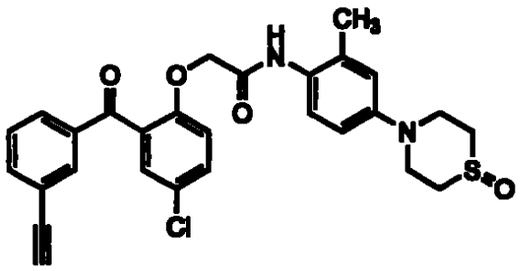
221

Ester 220 (0 56 g, 1.2 mmol), L₁OH (0 13g, 3 1 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (15 mL) were used according to general procedure III to afford 221 (0 1 g, 19%) The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step C

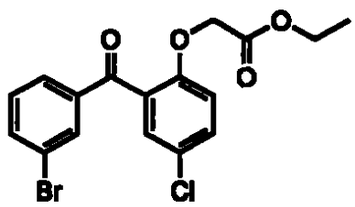
Acid 221 (100 mg, 0 24 mmol), oxalyl chloride (0 023 mL, 33 mg, 0.26 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride. The acid chloride, aniline 466 (41 mg, 0.22 mmol), $NaHCO_3$ (100 mg, 1 2 mmol), acetone (10 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH.$CHCl_3$ to afford 219 (72 mg, 51%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 8 01 (s, 1H), 7 96 (m, 2H), 7 61 (m, 6H), 7 49 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 4 76 (s, 2H), 2 12 (s, 3H)

Example 93



222

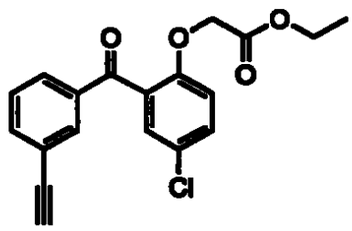
Step A:



223

Phenol 432 (10 g, 0 032 mol), ethyl bromoacetate (3 5 mL, 5 3 g, 0 032 mol), K_2CO_3 (11 g, 0 080 mol), and acetone (120 mL) were used according to general procedure II to afford 223 (11 5 g, 91%) as a yellow oil The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 82 (m, 2H), 7 68 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7 53 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 44 (m, 2H), 7 09 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 04 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 1 13 (m, 3H)

Step B

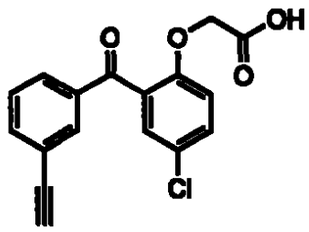


224

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were added the ester 223 (1 5 g, 3 8 mmol), trimethylsilylacetylene (0 6 mL, 0 4 g, 4 1 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0 31 g, 0.27 mmol), copper(I) iodide (0 15 g, 0 80 mmol), triethylamine (1 7 mL, 1.2 g, 0 80 mmol), and N,N-dimethylformamide (15 mL) and the reaction was allowed to stir at 80 °C for 18h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into ethyl acetate and water The organics were collected, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure. To the resulting residue was added tetrahydrofuran (20 mL) and tetrabutylammonium fluoride (3 mL) The mixture was allowed to stir at RT for 10 min, after which it was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure The resulting product

was purified by flash chromatography using 7 3 hexanes ethyl acetate to provide 224 (0 69 g, 53%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7 34 (m, 1H), 7 09 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 1 11 (m, 3H). MS (ES) 343 (M^+).

Step C:



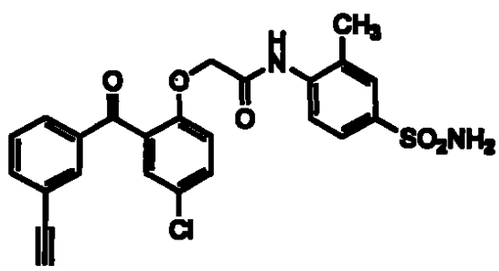
225

Ester 224 (0 69 g, 2 0 mmol), LiOH (0 2 g, 5 0 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (12 mL) were used according to general procedure III to afford 225 (0.37 g, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13 30 (bs, 1H), 7 86 (s, 1H), 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 2H), 4 62 (s, 2H), 4.25 (s, 1H).

Step D:

Acid 225 (75 mg, 0 24 mmol), HOBt (32 mg, 0.24mmol), EDAC (46 mg, 0.24 mmol), aniline 399 (53 mg, 0 24 mmol), and N, N-dimethylformamide (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ as eluant and treated with several portions of hexanes to afford 222 (17 mg, 14%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 86 (s, 1H), 7 75 (m, 2H), 7 70 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J= 2 8, 9.2 Hz, 1H), 7 49 (t, J= 8 Hz, 1H), 7 45 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7 09 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 6 81 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 4 66 (s, 2H), 4 28 (s, 1H), 3 69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 63 (m, 2H), 1 96 (s, 3H) MS (ES) 521 (M^+)

Example 94

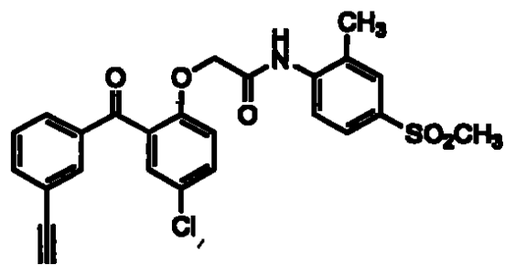


226

Step A.

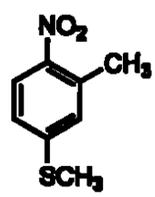
Acid 225 (80 mg, 0 25 mmol), oxalyl chloride (0 024mL, 35mg, 0.28 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (3 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride. The acid chloride, aniline 466 (48 mg, 0.26 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1 3 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ to afford 226 (20 mg,16%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 77 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7 70 (d, J= 7 6 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7 45 (m, 2H), 7 22 (m, 3H), 4 77 (s, 2H), 4 27 (s, 1H), 2 13 (s, 3H) MS ES) 482 (M^+), 481 (M-H)

Example 95



227

Step A:

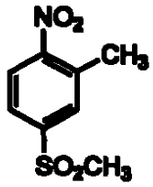


228

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added 5-fluoro-2-nitrotoluene (2 4 mL, 3 0 g, 0 019 mol), sodium thiomethoxide (1 5 g, 0 021

mol), and N,N-dimethylformamide (50 mL) The reaction was allowed to stir at 85 °C for 2-4 h, after which time the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, washed with water, dried over Na_2SO_4, treated with activated carbon, filtered through celite and the solvents were removed under reduced pressure to afford 228 (2 95 g, 85%) as an orange oil. The product was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 92 (s, 1H), 7.29 (d, J= 1 6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J= 2, 8 4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2 50 (s, 3H)

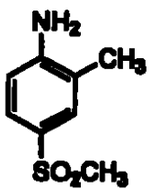
Step B·



229

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added 228 (2 95 g, 0 016 mol) and CH_2Cl_2 (50 mL) The reaction was cooled to 0°C and a solution of m-chloroperoxybenzoic acid (5 8 g, 0 033 mol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise via addition funnel The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 0 5 h, after which time it was allowed to warm to RT and stir for an additional 3-4h. When judged to be complete, the reaction was quenched with 10% sodium metabisulfite solution and extracted with CH_2Cl_2. The organics were collected, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford 229 (3 0 g, 88%) as yellow solid. The product was used in the next reaction without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7 92 (m, 2H), 3 08 (s, 3H), 2 65 (s, 3H)

Step C:



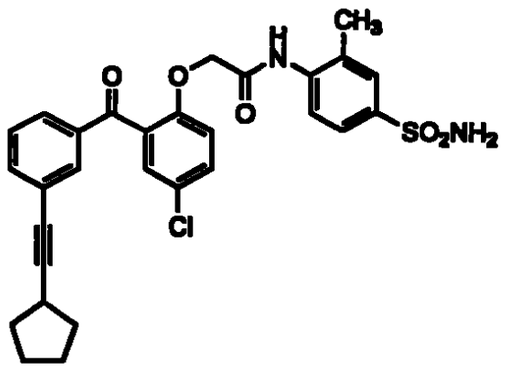
230

To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 229 (1 5 g, 6 9 mmol), toluene (50 mL), and palladium on charcoal (0 15 g of 10% Pd/C, 10% by weight) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 50 p s.i for 7 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide a crystalline material The residue was washed several times with diethyl ether to afford 230 (1 3 g, >99%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 36 (m, 2H), 6 65 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 5 81 (s, 2H), 2 98 (s, 3H), 2 06 (s, 3H)

Step D·

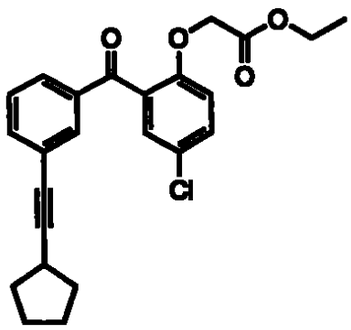
Acid 225 (107 mg, 0 34 mmol), oxalyl chloride (0 032mL, 47mg, 0 37 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 230 (63 mg, 0 34 mmol), $NaHCO_3$ (143 mg, 1 7 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ to afford 227 (8 mg, 5%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 7 73 (m, 6H), 7 60 (dd, J= 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 50 (t, J= 8 Hz, 1H), 7 46 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 7 21 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 29 (s, 1H), 3 27 (s, 3H), 2 18 (s, 3H) MS ES) 481 $(M-H)^-$

Example 96



231

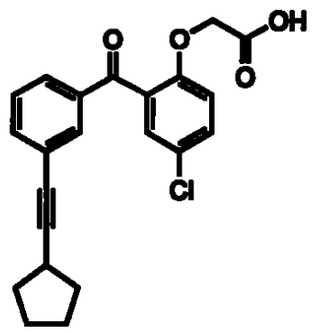
Step A:



232

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were added the ester **223** (0 2 g, 0 5 mmol), cyclopentylacetylene (52 mg, 0 55 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (40 mg, 0 035 mmol), copper(I) iodide (20 mg, 0 11 mmol), triethylamine (0.22 mL, 0 16 g, 1 6 mmol), and N,N-dimethylformamide (5 mL) and the reaction was allowed to stir at 80 °C for 18h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into ethyl acetate and water The organics were collected, washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography using 8:2 hexanes ethyl acetate to afford **232** (130 mg, 63%) as an orange oil. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d-$_6$) δ 7 68 (m, 3H), 7 59 (dd, J= 2 7,9 Hz, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 13 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 10 (m, 2H), 2 88 (m, 1H), 2 00 (m, 2H), 1 63 (m, 6H), 1 17 (m, 3H).

Step B·



233

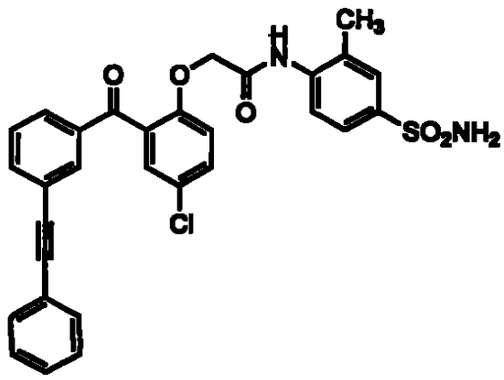
Ester **232** (0 13 g, 0 32 mmol), LiOH (33 mg, 0 79 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (8 mL) were used according to general procedure III to afford **233** (0 15 g,

>99%) The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step C

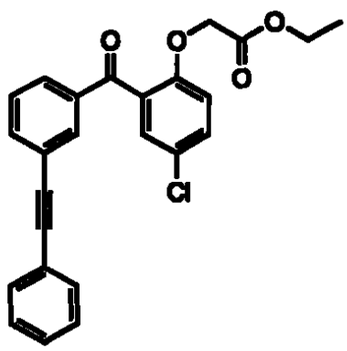
Acid 233 (140 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 033mL, 48mg, 0 38 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (5 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride. The acid chloride, aniline 466 (73 mg, 0 39 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ to afford 231 (88 mg, 43%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7 61 (m, 8H), 7 44 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4 77 (s, 2H), 2 81 (m, 1H), 2 14 (s, 3H), 1 93 (m, 2H), 1 58 (m, 6H)

Example 97



234

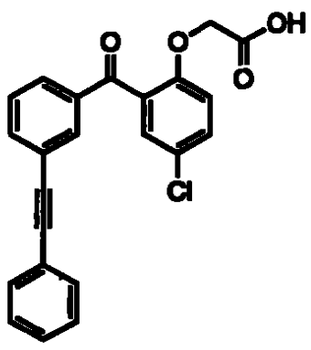
Step A.



235

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were added the ester 223 (0.2 g, 0 5 mmol), phenylacetylene (52 mg, 0 55 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg, 0 035 mmol), copper(I) iodide (20 mg, 0 11 mmol), triethylamine (0.22 mL, 0 16 g, 1 6 mmol), and N,N-dimethylformamide (5 mL) and the reaction was allowed to stir at 80 °C for 18 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into ethyl acetate and water The organics were collected, washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvents were removed under reduced preasure The product was purified by flash chromatography using 8:2 hexanes ethyl acetate to afford 235 (150 mg, 72%) as a green oil ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 87 (d, J= 4 8 Hz, 1H), 7 82 (m, 2H), 7 60 (m, 4H), 7 50 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 46 (m, 3H), 7 15 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 82 (s, 2H), 4 10 (m, 2H), 1.21 (m, 3H)

Step B:



236

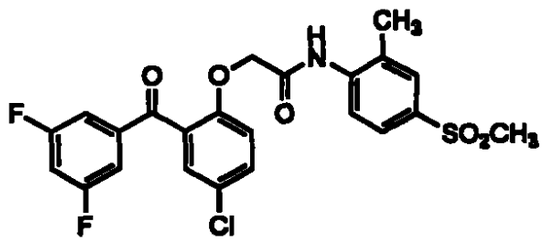
Ester 235 (0 15 g, 0 36 mmol), LiOH (38 mg, 0 90 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (8 mL) were used according to general procedure III to afford 236 (64 mg, 46%). The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step C

Acid 236 (64 mg, 0 16 mmol), oxalyl chloride (0 015mL, 23 mg, 0 17 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (5 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride. The acid chloride, aniline 466 (31 mg, 0 17mmol), $NaHCO_3$ (67 mg, 0 8 mmol), acetone (5 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was filtered through a pad of silica gel to

afford 234 (10 mg, 11%) as a white solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 7 90 (s, 1H), 7 79 (m, 2H), 7 62 (m, 3H), 7 54 (m, 4H), 7 47 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 38 (m, 3H), 7 22 (m, 3H), 4 80 (s, 2H), 2 15 (s, 3H)

Example 98

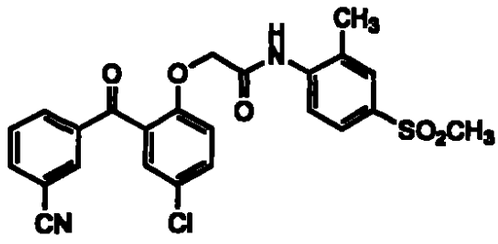


237

Step A

Acid 49 (120 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 035mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 230 (69 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting yellow oil was treated with pentanes to afford 237 (39 mg, 21%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 51 (s, 1H), 7 66 (m, 5H), 7 53 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 7 49 (m, 2H), 7.25 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 87 (s, 2H), 3 20 (s, 3H), 2 26 (s, 3H) MS (ES) 494 (M^+)

Example 99

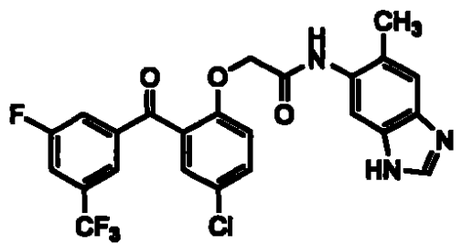


238

Acid 129 (120 mg, 0 38 mmol), oxalyl chloride (0 037 mL, 53 mg, 0 42 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 230 (70 mg, 0 38

mmol), $NaHCO_3$ (160 mg, 1 9 mmol), acetone (7 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ to afford 238 (18 mg, 10%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 42 (s, 1H), 8 16 (s, 1H), 8 06 (m, 2H), 7 67 (m, 25H), 7 49 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4 80 (s, 2H), 3 14 (s, 3H), 2 18 (s, 3H) MS (ES) 481 $(M-H)^-$

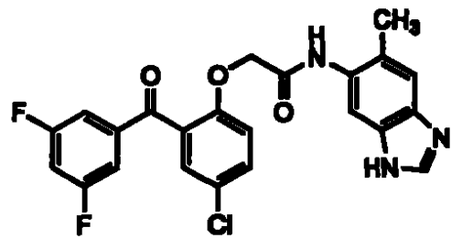
Example 100



239

Acid 71 (300 mg, 0 8 mmol), HOBt (108 mg, 0 8 mmol), EDAC (153 mg, 0 8 mmol), aniline 210 (118 mg, 0 8 mmol), and N,N-dimethylformamide (7 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 3% MeOH 1% Et_3N CH_2Cl_2 as eluant to afford 239 (60 mg, 15%) as a white solid. At ambient temp the product exists as a mixture of tautomers. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 27 (m, 1H), 9 15 (m, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 99 (d, J= 8 Hz, 1H), 7 87 (m, 2H), 7 66 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 2 12 (m, 3H) MS (ES) 506 (M^+), 507 $(M+H)^+$

Example 101

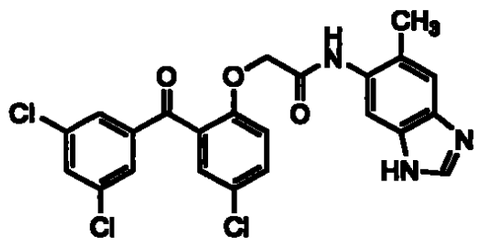


240

Acid 49 (120 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 035 mL, 50mg, 0 40 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 210 (54 mg, 0 37

mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 9 mmol), acetone (10 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ to afford 240 (22 mg, 13%) as a pale yellow solid. At ambient temperature the product exists as a mixture of tautomers ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (m, 1H), 9 14 (m, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 64 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 50 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 4 75 (m, 2H), 2 12 (m, 3H) MS (ES) 456 (M^+), 457 $(M+H)^+$, 455$(M-H)^-$

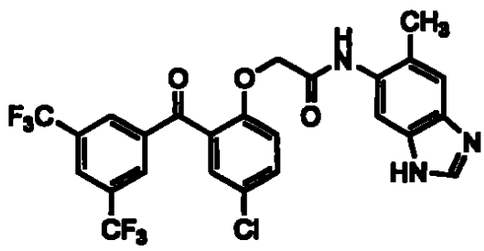
Example 102



241

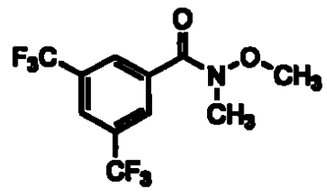
Acid 76 (120 mg, 0 33 mmol), oxalyl chloride (0 032 mL, 46 mg, 0 37 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 210 (51 mg, 0 35 mmol), $NaHCO_3$ (139 mg, 1 7 mmol), acetone (10 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product purified by flash chromatography using 2% MeOH CH_2Cl_2 to afford 241 (11 mg, 7%) as a white solid At ambient temperature the product exists as a mixture of tautomers ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 26 (s, 1H), 9 15 (m, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 87 (m, 1H), 7 70 (m, 2H), 7 64 (m, 1H), 7 55 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4 75 (m, 2H), 2 12 (m, 3H) MS (ES) 490 $(M+H)^+$, 488 $(M-H)^-$

Example 103



242

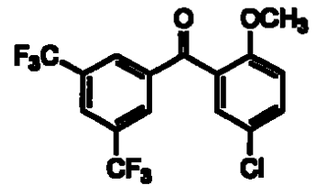
Step A:



243

3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (5 0 g, 0 018 mol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3 5 g, 0 036 mol), Et_3N (7 5 mL, 5 5 g, 0 054 mol), and CH_2Cl_2 (50 mL) were used according to general procedure VII to provide 243 (5 0 g, 92%) as a clear oil The product was used in the next step without further purification. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 24 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 3 52 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)

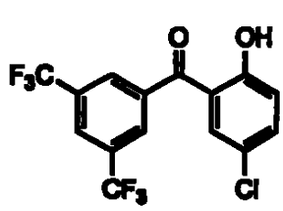
Step B:



244

Amide 243 (5 0 g, 0 017 mol), n-butyllithium (11.4 mL of a 1 6 M solution in hexanes, 0 018 mol), 2-bromo-4-chloroanisole (2.3 mL, 3 8 g, 0 017 mol), and diethyl ether (60 mL) were used according to general procedure VIII The product was purified by flash chromatography using 85 15 hexanes ethyl acetate as eluant to afford 244 (3 76 g, 58%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 43 (s, 1H), 8 18 (s, 2H), 7 65 (t, J= 2 8 Hz, 1H), 7 52 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7 24 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 3 61 (s, 3H).

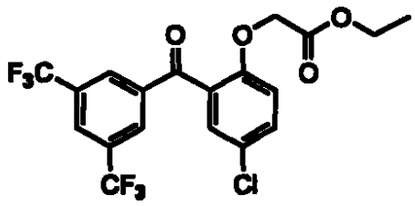
Step C:



245

Anisole 244 (3 76 g, 9 8 mmol), BBr_3 (29 mL of a 1 0 M soln. in CH_2Cl_2, 29 mmol), and CH_2Cl_2 (80 mL) were used according to general procedure IX to afford 245 (3 2 g, 89%) a pale green solid The product was used in the next step without further purification. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 6 (s, 1H), 8 40 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7 48 (m, 2H), 6 98 (d, J= 8 8 Hz, 1H)

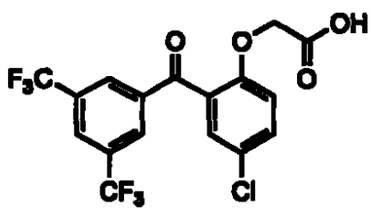
Step D.



246

Phenol 245 (3.2 g, 8 7 mmol), ethyl bromoacetate (1 1 mL, 1 6 g, 9 5 mmol), K_2CO_3 (3 0 g, 21 7 mmol), and acetone (50 mL) were used according to general procedure II to provide 246 (3 8 g, 97%) as a pale yellow solid The product was used in the next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 47 (s, 1H), 8 31 (s, 2H), 7 68 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 61 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 7 21 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 79 (s, 2H), 4 06 (q, J= 7 Hz, 2H), 1 13 (t, J= 7 Hz, 3H)

Step E



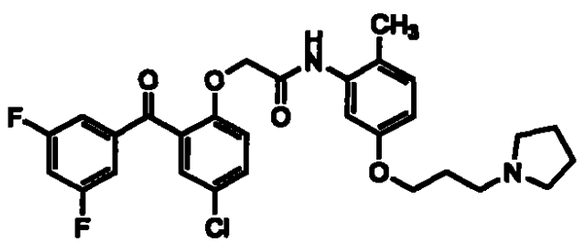
247

Ester 246 (3 8 g, 8 4 mmol), LiOH (0 88 g, 20 9 mmol) and a solution of THF, EtOH, and water (25 mL) were used according to general procedure III The resulting white foam was treated with diethyl ether to afford 247 (3 1 g, 86%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 44 (s, 1H), 8 34 (s, 2H), 7 67 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 58 (d, J= 3 Hz, 1H), 7 16 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 63 (s, 2H)

Step F

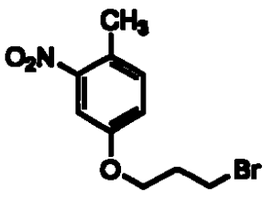
Acid **247** (150 mg, 0 35 mmol), HOBt (47 mg, 0 35 mmol), EDAC (67 mg, 0 35 mmol), aniline **210** (52 mg, 0 35 mmol), and N,N-dimethylformamide (5 mL) were used according to general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 3% MeOH $CHCl_3$ as eluant to afford **242** (9 mg, 5%) as a white solid. At ambient temperature, the product exists as a mixture of tautomers ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 32 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8 44 (s, 1H), 8 35 (m, 2H), 8 14 (m, 1H), 7 76 (m, 1H), 7 62 (m, 1H), 7 51 (s, 1H), 7 30 (d, J= 9 Hz, 1H), 4 77 (s, 2H), 2 13 (s, 3H) MS (ES) 556 (M^+), 557 $(M-H)^-$

Example 104



248

Step A

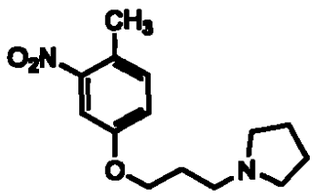


249

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 3-methyl-4-nitrophenol (2 0 g, 0 013 mol), dibromopropane (10 6 mL, 21 0 g, 0 10 mol), potassium carbonate (2 7 g, 0 02 mol), and N, N-dimethylformamide (50 mL) and the mixture was allowed to stir at rt for 18 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing CH_2Cl_2 and water The organics were collected, washed with 0 5 N NaOH soln., dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting red oil was distilled to afford **249**

(2 46 g, 69%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 49 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 7 37 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7 21 (dd, J= 2 4, 8 4 Hz, 1H), 4 11 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 63 (t, J= 6 Hz, 2H), 2 38 (s, 3H), 2 22 (m, 2H)

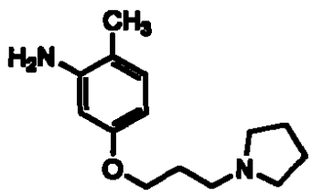
Step B



250

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed **249** (1 5 g, 5 47 mmol), pyrrolidine (0 91 mL, 0 78 g, 10 9 mmol), potassium carbonate (1 1 g, 8 2 mmol), and N, N-dimethylformamide (30 mL) and the mixture was allowed to stir at rt for 4 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford **250** (1 24 g, 89%) as a brown oil The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step C



251

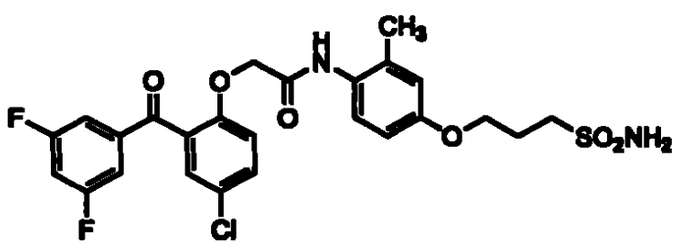
To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added compound **250** (1 3 g, 4 9 mmol), absolute ethanol (20 mL), and palladium on charcoal (0 13 g of 10% Pd/C, 10% w/w) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 60 p s i for 3 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide a dark oil The residue was treated with a small amount of ethyl acetate and hexanes and the resulting precipitate was treated was filtered and the mother liquor was concentrated under reduced pressure to afford **251** (1 0

g, 87%), as an orange solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 72 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 6 14 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 5 98 (dd, J= 2 4, 8 4 Hz, 1H), 4 73 (s, 2H), 3 82 (t, J= 6 4 Hz, 2H), 2 46 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 1 92 (s, 3H), 1 77 (m, 2H), 1 63 (m, 4H)

Step D.

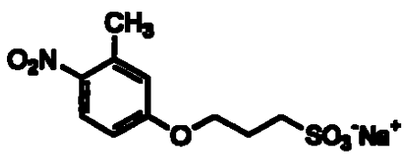
Acid 49 (120 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 251 (87 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetone (8 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting yellow oil was treated with pentanes to afford 248 (92 mg, 46%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 62 (dd, J= 2 8, 8 8 Hz, 1H), 7 55 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 7 47 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 7 42 (m, 2H), 7 19 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 7 01 (m, 2H), 6 63 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 3 89 (t, J= 6 4 Hz, 2H), 2 45 (m, 2H), 2 39 (bs, 4H), 1 98 (s, 3H), 1 81 (t, J= 6 8 Hz, 2H), 1 63 (s, 4H). MS(ES) 543 (M^+)

Example 105



252

Step A:

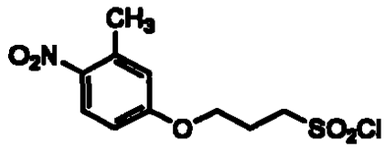


253

To a round-bottom flask equipped with an overhead stirrer, and addition funnel, and nitrogen on demand was placed sodium hydride (7 8 g of 60% by weight in mineral oil, 0 20 mol) and anhydrous tetrahydrofuran (THF, 300 mL) The mixture was cooled to 0

°C and 2-methyl-3-nitrophenol (30 g, 0 20 mol) was added dropwise as a solution in THF (100 mL) The reaction was then allowed to warm to rt, heated to 40 °C for 15 min., and then allowed to cool to rt. At this time, 1,3-propane sultone (25 6 g, 0 21 mol) in THF (100 mL) was added dropwise and the reaction was heated to reflux for 4-6 h. When judged to be complete, the reaction mixture was filtered and the resulting solid was washed with absolute ethanol and diethyl ether and dried in a vacuum oven. A solid precipitated out of the mother liquor, was filtered and washed with absolute ethanol and diethyl ether and dried in a vacuum oven to afford 253 (27 g, 46%) of a pale yellow solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 6 98 (dd, J= 2 7, 9.3 Hz, 1H), 4 22 (t, J= 6 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 2 52 (s, 3H), 2 04 (m, 2H)

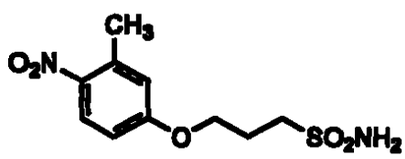
Step B:



254

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel, and nitrogen on demand was added the sulfonic acid salt 253 (11 g, 0 037 mol) and N,N-dimethylformamide (250 mL) and the reaction was cooled to 0 °C Thionyl chloride (8 0 mL, 13 0 g, 0 11 mol) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 0 5 h, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 3 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a beaker of ice and the resulting white precipitate was filtered and placed in a vacuum oven to afford 254 (8 7 g, 80%) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 6 98 (dd, J= 2 7, 9 3 Hz, 1H), 4 22 (t, J= 6 3 Hz, 2H), 2 61 (m, 2H), 2 57 (s, 3H), 2 04 (m, 2H)

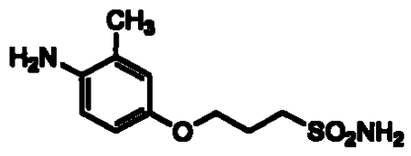
Step C



255

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel, and nitrogen on demand was added ammonium hydroxide (10 mL) and THF (20 mL) and the reaction was cooled to 0 °C Sulfonyl chloride 254 (2 g, 6 8 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to stir at 0 °C for 15 min, after which time the reaction was poured into a beaker of ice and extracted with ethyl acetate The organics were collected, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure to provide 255 (1 4 g, 77%) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 07 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 06 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 7 00 (dd, J= 2 7, 9 Hz, 1H), 6 91 (s, 2H), 4.24 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 16 (t, J= 7 5 Hz, 2H), 2 56 (s, 3H), 2 18 (m, 2H)

Step D:



256

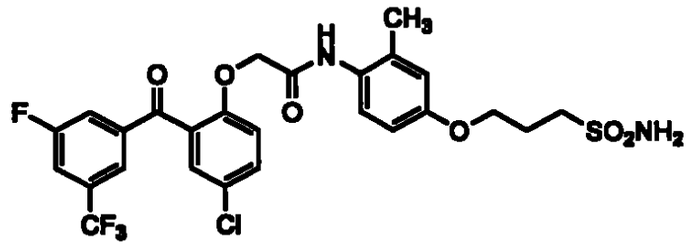
To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 255 (0.29 g, 1 1 mmol), absolute ethanol (25 mL), and palladium on charcoal (29 mg of 10% Pd/C, 10% by weight) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 60 p.s.i. for 2-4 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide 256 (0.25 g, 98%) as a pale brown solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 80 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6 49 (s, 2H), 4 34 (s, 2H), 3 89 (t, J= 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 3 05 (m, 2H), 1 99 (m, 5H).

Step E:

Acid 49 (120 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (7 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 256 (81 mg, 0 33 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetone (8 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI to afford 252 (103 mg, 50%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 62 (dd, J= 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 55 (m, 1H), 7 47 (d,

J= 2 8 Hz, 1H), 7 41 (m, 2H), 7 19 (d, J= 9 2 Hz, 1H), 7 11 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 6 83 (s, 2H), 6 76 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 6 69(dd, J=2 8, 8 4 Hz), 4 70 (s, 2H), 4 01 (t, J= 6 4 Hz, 2H), 3 08 (t, J= 8 Hz, 2H), 2 07 (m, 2H), 2 00 (s, 3H) MS (ES) 553 (M^+)

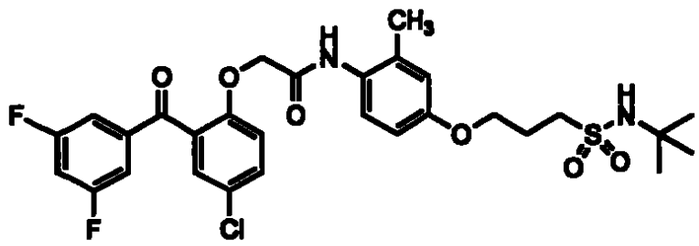
Example 106



257

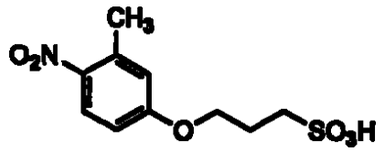
Acid 71 (13 g, 0 035 mol), oxalyl chloride (7 0 mL, 9 8 g, 0 077 mol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (100 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 256 (7 81 g, 0 032 mol), $NaHCO_3$ (15 g, 0 18 mol), acetone (125 mL), and water (10 mL) were used according to general procedure VI The product was crystallized from methanol to afford 257 (10 5 g, 50%) as a white solid ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 16 (s, 1H), 8 05 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 71 (dd, J= 2 7, 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 13 (d, J= 9 Hz, 1H), 6 88 (s, 2H), 6 80 (d, J= 2 7 Hz, 1H), 6 73 (dd, J= 2 7, 9 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 07 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 13 (m, 2H), 2 13 (m, 2H), 2 03 (s, 3H) MS (ES) 602 $(M-H)^-$, 603 (M^+) Anal Calcd for $C_{26}H_{23}N_2O_6ClF_4S$ C, 51 79, H, 3 84, N, 4 65 Found. C, 51 91, H, 3 88, N, 4 66

Example 107



258

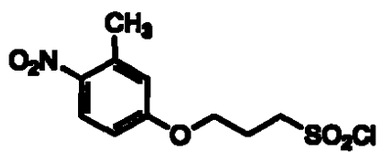
Step A



259

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, and nitrogen on demand was placed 2-methyl-3-nitrophenol (10 g, 0 065 mol), acetone (100 mL), potassium carbonate (27 g, 0 20 mol), and the 1,3-propane sultone (6 0 mL, 8 3 g, 0 068 mol) The mixture was heated to reflux for 1 h, after which time it was allowed to warm to rt and stir for an additional 72 h. When judged to be complete, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure The resulting yellow residue was dissolved in a minimal amount of water, acidified to pH 2 using conc HCl, and extracted with a mixture of absolute ethanol/ethyl acetate The organics were collected, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents removed under reduced pressure to afford 259 (10.2 g, 57%) of a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 00 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6 99 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 6 92 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 16 (t, J= 6 4 Hz, 2H), 2 47 (m, 5H), 1 98 (m, 2H).

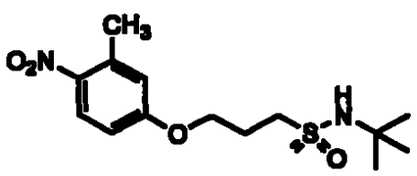
Step B



260

To a round-bottom flask equipped with a stir bar, reflux condensor, and nitrogen on demand was added the sulfonic acid 259 (3 g, 0 011 mol) and phosphorus oxychloride ($POCl_3$, 100 mL) The reaction was heated to reflux for 18 h, after which time it continued to stir at rtT for 24 h. The mixture was filtered and the $POCl_3$ was removed under reduced pressure to afford 260 (3 8 g, >100%) as a brown oil The product was used in the next step without further purification or characterization.

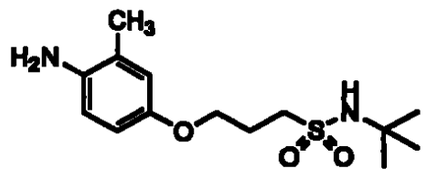
Step C.



261

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added t-butylamine (0 33 mL, 0 23 g, 3 1 mmol), triethylamine (0 72 mL, 0 52 g, 5.2 mmol), and chloroform (20 mL) Sulfonyl chloride **260** (0 76 g, 2 6 mmol) in chloroform (3 mL) was added dropwise and the reaction was allowed to stir at rt for 2 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing $CHCl_3$ and water, the organics were collected, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure The resulting brown residue was filtered through a pad of silica gel, eluding with hexanes to provide **261** (0 37 g, 43%) as a white solid. The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step D.



262

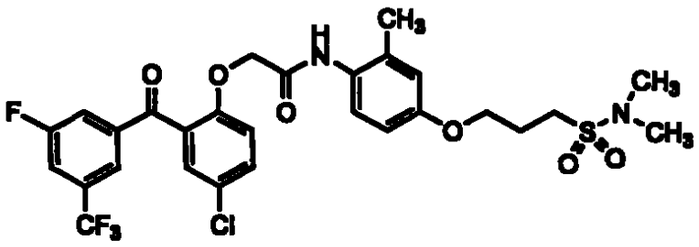
To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was compound **261** (0 37 g, 1 1 mmol), ethanol (20 mL), and palladium on charcoal (37 mg of 10% Pd/C, 10w/w) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 60 psig for 2-4 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide **262** (0 32 g, 95%) as brown oil. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 92 (s, 1H), 6 85 (s, 1H), 6 53 (m, 1H), 6 49 (m, 1H), 4 51 (bs, 2H), 3 90 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 09 (m, 2H), 2 08 (m, 2H), 1 99 (s, 3H), 1.22 (m, 9H)

Step E

Acid **49** (120 mg, 0 37 mmol), oxalyl chloride (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline **262** (111 mg, 0.37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetone (10 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product purified by flash chromatography using

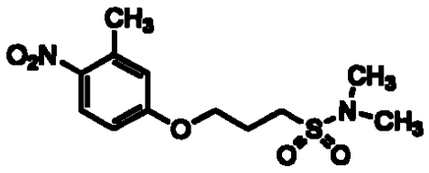
5% MeOH CH_2Cl_2 to afford 258 (28 mg, 12%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 08 (s, 1H), 7 63 (dd, J= 4, 8 Hz, 1H), 7 54 (m, 1H), 7 47 (d, J= 4Hz, 1H), 7 41 (m, 2H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 7 12 (d, J= 8 Hz, 1H), 6 87 (s, 1H), 6 75 (m, 1H), 6 68 (dd, J= 4, 8 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H), 4 02 (t, J= 8 Hz, 2H), 3 09 (t, J= 8 Hz, 2H), 2 05 (t, J= 8 Hz, 2H), 2 00 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) MS (ES) 608 $(M-H)^-$

Example 108



263

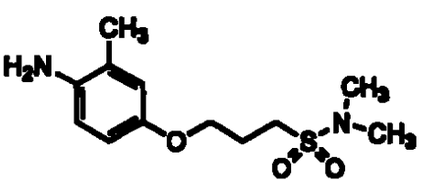
Step A:



264

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and a gas dispersion tube was added sulfonyl chloride 260 (3 8 g, 0 013 mol) and methylene chloride (100 mL), and the reaction was cooled to 0 °C Dimethylamine gas was bubbled through the reaction mixture for 1 h, after which time the reaction mixture was poured into CH_2Cl_2 and water The organics were collected, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford 264 (2 1 g, 54%) as a pale yellow solid. The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step B·



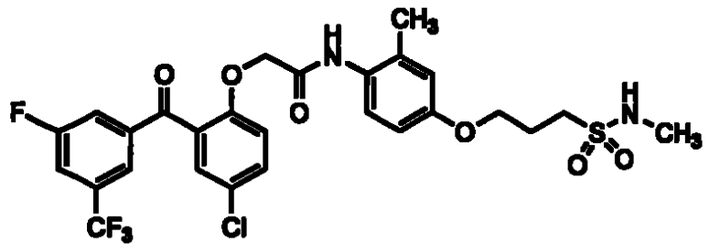
265

To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 264 (2 1 g, 7 0 mmol), absolute ethanol (40 mL), and palladium on charcoal (0 21 g of 10% Pd/C, 10% by weight) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 50 p s i for 2-4 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide 265 (1 7 g, 90%) as a pale yellow solid. The product was used in the next step without further purification or characterization.

Step C.

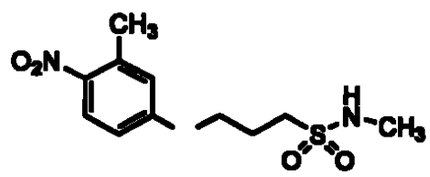
Acid 71 (120 mg, 0.32 mmol), oxalyl chloride (0 032 mL, 44 mg, 0.35 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride. The acid chloride, aniline 265 (78 mg, 0.29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetone (6 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting residue was treated several times with pentane to afford 263 (90 mg, 45%) as a beige solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 98 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7 84 (m, 2H), 7 65 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 51 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7 20 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 7 08 (d, J= 8 8 Hz, 1H), 6 76 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 6 68 (dd, J= 2 8, 8 8 Hz, 1H), 4 69 (s, 2H), 4 00 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 13 (m, 2H), 2 75 (s, 6H), 2 05 (m, 2H), 1 98 (s, 3H) MS (ES) 631 (M^+)

Example 109



266

Step A

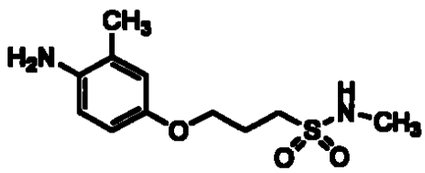


-

267

To a round-bottom flask equipped with a stir bar and a gas dispersion tube was added sulfonyl chloride 260 (3.2 g, 0 011 mol) and methylene chloride (75 mL), and the reaction was cooled to 0 °C Methylamine gas was bubbled through the reaction mixture for 1 h, after which time the reaction mixture was poured into CH_2Cl_2 and water The organics were collected, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product was recrystallized from methanol to afford 267 (2 0 g, 63%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8 08 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 03 (m, 3H), 4 23 (t, J= 8 4 Hz, 2H), 3 19 (m, 2H), 2 57 (m, 6H), 2 12 (m, 2H) MS (ES) 617 (M^+)

Step B:



268

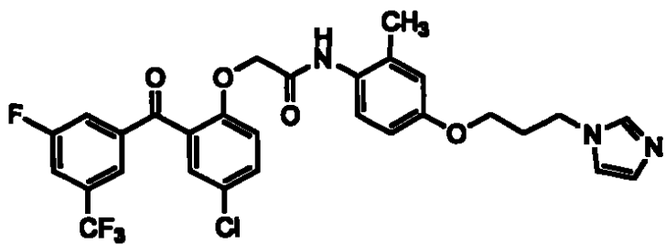
To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 267 (2 0 g, 6 9 mmol), toluene (25 mL), and palladium on charcoal (0.20 g of 10% Pd/C, 10% by weight). The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 50 p.s.i for 4 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure The resulting residue was treated with several portions of hexanes to provide 268 (1 1 g, 62%) as a pink solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 92 (q, J= 5 Hz, 1H), 6 55 (s, 1H), 6 48 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 3 88 (t, J= 6 4 Hz, 2H), 3 08 (m, 2H), 2 53 (d, J= 5 Hz, 3H), 1 95 (m, 5H)

Step C:

Acid 71 (120 mg, 0 32 mmol), oxalyl chloride (0 032 mL, 44 mg, 0 35 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 268 (75 mg, 0 29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetone (6 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The resulting residue was treated several times with

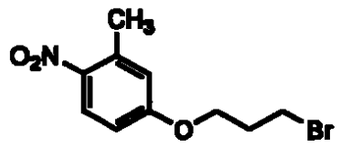
hexanes to afford 266 (80 mg, 41%) as a beige solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 09 (s, 1H), 7 98 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 7 84 (m, 2H), 7 65 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 7 52 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7 08 (d, J= 8 4 Hz, 1H), 6 94 (q, J= 5 Hz, 1H), 6 74 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 6 68 (dd, J= 2 8, 8 8 Hz, 1H), 4 68 (s, 3H), 4 00 (m, 2H), 3 10 (t, J= 8 Hz, 2H), 2 54 (d, J= 5 Hz), 2 01 (m, 5H) MS (ES) 617 (M^+)

Example 110



269

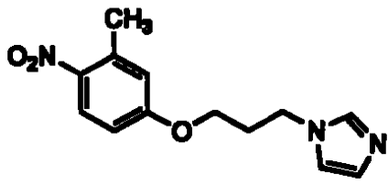
Step A



270

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 2-methyl-3-nitrophenol (5 0 g, 0 033 mol), dibromopropane (26 mL, 52 7 g, 0.26 mol), potassium carbonate (6 8 g, 0 05 mol), and N, N-dimethylformamide (100 mL) and the mixture was allowed to stir at rt for 2 5 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure The resulting oil was distilled to afford 270 (8 0 g, 89%) a brown oil ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 01 (d, J= 9 2 Hz, 1H), 7 02 (d, J= 2 8 Hz, 1H), 6 96 (dd, J= 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 16 (t, J= 6 Hz, 2H), 3 63 (t, J= 6 Hz, 2H), 2 51 (s, 3H), 2.24 (m, 2H)

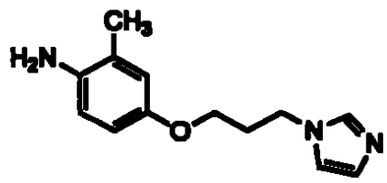
Step B.



271

Into a round-bottom flask equipped with a stir bar and nitrogen on demand were placed 270 (0 8 g, 2 9 mmol), imidazole (0 24 g, 3 49 mmol), potassium carbonate (0 8 g, 5 83 mmol), and N, N-dimethylformamide (20 mL) and the mixture was allowed to stir at 55 °C for 18 h. When judged to be complete, the reaction mixture was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate and water The organics were collected, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure The product was purified by flash chromatography eluding with 1 1 hexanes ethyl acetate to afford 271 (0 3 g, 40%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 06 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 65 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7 04 (d, J= 2 4 Hz, 1H), 6 98 (dd, J= 2 7, 9 Hz, 1H), 6 92 (s, 1H), 4 16 (t, J= 7 Hz, 2H), 4 04 (t, J= 6 Hz, 2H), 2 57 (s, 3H), 2 22 (m, 2H)

Step C



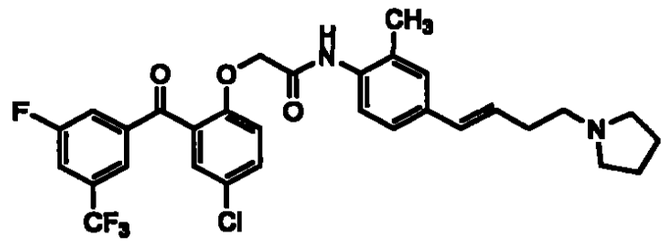
272

To a plastic-coated reaction vessel equipped with a stir bar, was added the nitro derivative 271 (0.3 g, 1 15 mmol), ethanol (20 mL), and palladium on charcoal (30 mg of 10% Pd/C, 10% w/w) The vessel was placed on a hydrogenation apparatus at 55 p.s i for 2 h. When judged to be complete, the reaction was filtered through a celite plug and the solvents were removed under reduced pressure to provide 272 (0 23 g, 88%) a purple oil. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 57 (s, 1H), 7 14 (s, 1H), 6 85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6 48 (s, 2H), 4 44 (bs, 2H), 4 06 (t, J= 6 8 Hz, 2H), 3 70 (t, J= 6 Hz, 2H), 2 03 (m, 2H), 1 99 (s, 3H)

Step D.

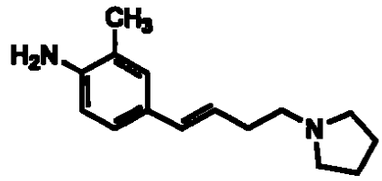
Acid 71 (120 mg, 0 32 mmol), oxalyl chloride (0 032 mL, 44 mg, 0 35 mmol), N, N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 272 (67 mg, 0 29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1 6 mmol), acetone (6 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was purified by flash chromatography using 5% MeOH $CHCl_3$ as eluant to afford 269 (84 mg, 45%) as a pink solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 15 (s, 1H), 8 05 (d, J= 9 Hz, 1H), 7 90 (m, 2H), 7 71 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7 65 (s, 1H), 7 57 (d, J= 3Hz, 1H), 7 24 (m, 2H), 7 13 (d, J= 6Hz, 1H), 6 92 (s, 1H), 6 79 (d, J=3 Hz, 1H), 6 73 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 4 74 (s, 2H), 4 14 (t, J= 6Hz, 2H), 3 88 (t, J= 6Hz, 2H), 2 16 (m, 2H), 2 03 (s, 3H) MS (ES) 589 (M^+), 590 $(M+H)^+$

Example 111



272

Step A.



273

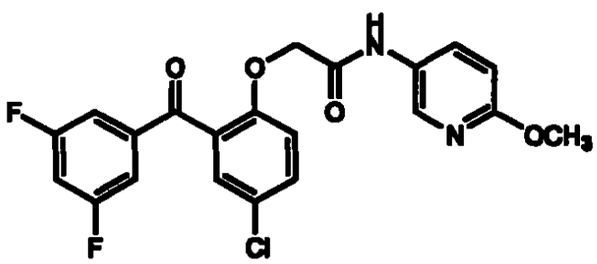
To a sealed-tube reaction vessel equipped with a stir bar and nitrogen on demand was added 4-bromo-2-methyl aniline (0 8 g, 4 3 mmol), palladium (II) acetate (97 mg, 0 43 mmol), tri-o-tolylphosphine (0 52 g, 1 72 mmol), N,N-dimethylformamide (15 mL), N-butylenepyrrolidine (2 7 g, 21 5 mmol), and triethylamine (4 2 mL, 3 0 g, 30 1 mmol) The tube was sealed and allowed to stir at 80 °C for 18 h When judged to be complete, the reaction was filtered through a pad of celite and the filtrate was poured into ethyl acetate and water The organics were collected and washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure The product

was purified by flash chromatography using 93 7 $CHCl_3$ MeOH as eluant to provide 273 (0 2 g, 20%) as a yellow oil The product exists as a 2 7 1 mixture of E. Z isomers. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 87 (m, 2H), 6 51 (m, 1H), 6 18 (m, 1H), 5 87 (m, 1H), 4 81 (m, 2H), 2 44 (m, 8H), 2 31 (m, 2H), 2 00 (m, 2H), 1 85 (s, 3H) MS (ES) 231 $(M+H)^+$

Step B

Acid 71 (132 mg, 0 35 mmol), oxalyl chloride (0 034mL, 48 mg, 0.38 mmol), N,N-dimethylformamide (1 drop), and CH_2Cl_2 (10 mL) were used according to general procedure V to afford the acid chloride The acid chloride, aniline 273 (72 mg, 0 31 mmol), $NaHCO_3$ (152 mg, 1 7 mmol), acetone (6 mL), and water (0 5 mL) were used according to general procedure VI The product was recrystallized from absolute ethanol to afford 272 (20 mg, 10%) as a white solid The product exists as a 2 7 1 mixture of E.Z isomers. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 15 (m, 1H), 7 98 (m, 1H), 7 85 (m, 2H), 7 65 (m, 1H), 7 51 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6 32 (m, 1H), 6 21 (m, 1H), 4 72 (s, 2H), 2 46 (m, 8H), 2 31 (m, 2H), 2 04 (m, 2H), 1 65 (s, 3H) MS (ES) 590 $(M+H)^+$

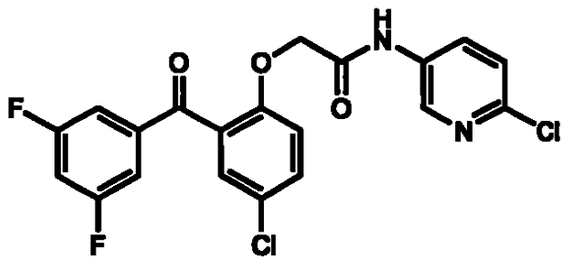
Example 112



274

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 51 mmol) and 5-amino-2-methoxypyridine (0 04 mL, 0 44 mmol) Purification by flash chromatography using 25% ethyl acetate/hexane as eluant, followed by trituration with ether gave 274 (0 146 g, 77%) mp 185-187 °C, MS (ES+) *m/z* 433 (M+H), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 30 (s, 1 H), 8 49 (d, 1 H), 8 09 (dd, 1 H), 7 56 (dd, 1 H), 7 41-7 38 (m, 3 H), 7 13-7 09 (m, 1 H), 7 05 (d, 1 H), 6 76 (d, 1 H), 4 72 (s, 2 H), 3 94 (s, 3 H)

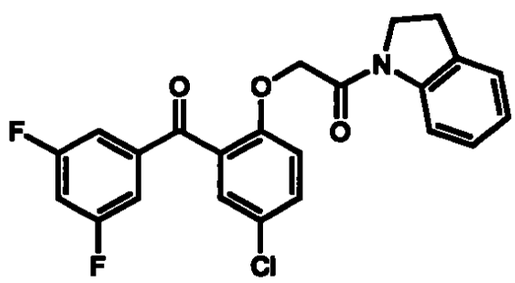
Example 113



275

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 51 mmol) and 5-amino-2-methoxypyridine (0 05 mL, 0 44 mmol) Purification by flash chromatography using 25% ethyl acetate/hexane as eluant followed by trituration with ether gave 275 (0 134 g, 70%) mp 198-200 °C, MS (ES+) *m/z* 437 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 79 (s, 1 H), 8 80 (d, 1 H), 8 30 (dd, 1 H), 7 58 (dd, 1 H), 7 41 (dd, 1 H), 7 39-7 38 (m, 2 H), 7 32 (d, 1 H), 7 15-7 11 (m, 1 H), 7 07 (d, 1 H), 4 76 (s, 2 H)

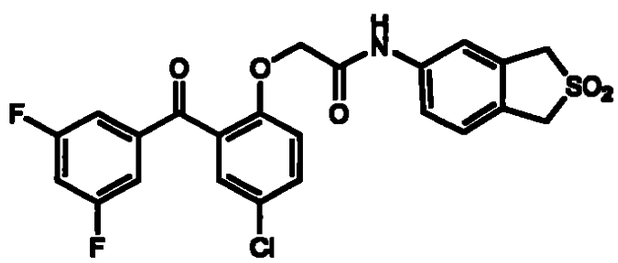
Example 114



276

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 51 mmol) and indoline (0 05 mL, 0 44 mmol) Purification by flash chromatography using 25% ethyl acetate/hexane as eluant followed by crystallization from methylene chloride/hexane gave 276 (0 069 g, 37%) mp 158-160 °C, MS (ES+) *m/z* 428 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 14 (d, 1 H), 7 44-7 39 (m, 4 H), 7.22-7 18 (m, 2 H), 7 07-6 97 (m, 3 H), 4 70 (s, 2 H), 3 98 (t, 2 H), 3 18 (t, 2 H) ppm.

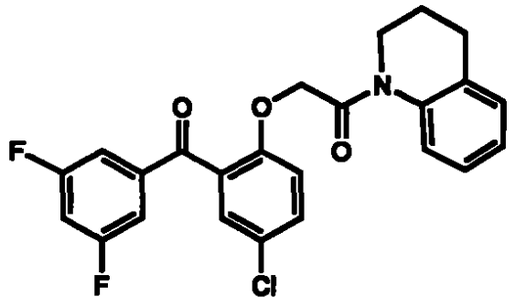
Example 115



277

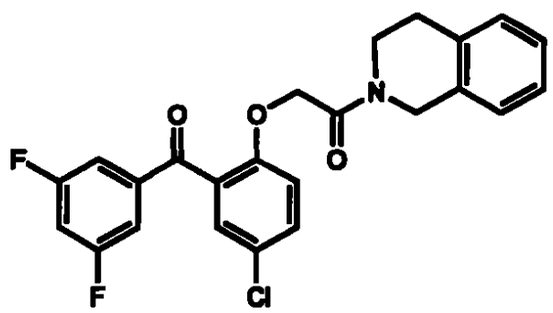
The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 51 mmol) and 5-amino-1,3-dihydro-benzo[c]thiophene-2,2-dioxide (0 081 g, 0 44 mmol) Purification by flash chromatography using 40-60% ethyl acetate/hexane as eluant followed by crystallization from ethyl acetate gave 277 (0 080 g, 37%) mp 197-199 °C, MS (ES-) *m/z* 490 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 43 (s, 1 H), 7 92 (s, 1 H), 7 65 (dd, 1 H), 7 57 (dd, 1 H), 7 41-7 38 (m, 3 H), 7 30 (d, 1 H), 7 15-7 10 (m, 1 H), 7 05 (d, 1 H), 4 72 (s, 2 H), 4 39 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H)

Example 116



278

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 49 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (0 05 mL, 0 41 mmol) Isolation by flash chromatography using 15% ethyl acetate/hexane as eluant followed by trituration with hexanes gave 278 (0 081 g, 45%) in ca. 80% purity MS (ES+) *m/z* 442 (M+H), 464 (M+Na), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 38 (dd, 1 H), 7 33-7.31 (m, 3 H), 7 11-7 09 (m, 3 H), 7 00-6 95 (m, 1 H), 6 88 (br s, 1 H), 4 73 (s, 2 H), 3 73 (br s, 2 H), 2 64 (br s, 2 H), 1 93-1 86 (m, 2 H)

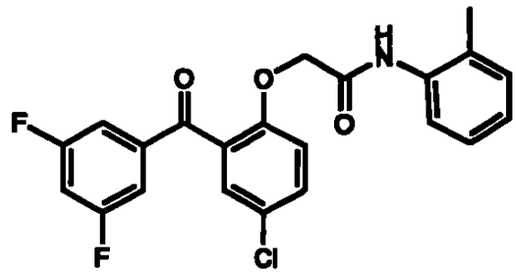


Example 117

279

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 49 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0 035 mL, 0 41 mmol) Isolation by flash chromatography using 15% ethyl acetate/hexane as eluant followed by trituration with hexanes gave 279 (0 072 g, 40%) in ca. 80% purity MS (ES+) *m/z* 442 (M+H), 464 (M+Na), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 43-7 39 (m, 1 H), 7 34-7 27 (m, 3 H), 7 19-7 15 (m, 2 H), 7 13-7 08 (m, 2 H), 7 02-6 93 (m, 2 H), 4 70 (s, 2 H), 4 65 (s, 1 H), 4 46 (s, 1 H), 3 73 (t, 1 H), 3 57 (t, 1 H), 2 81-2 75 (m, 2 H)

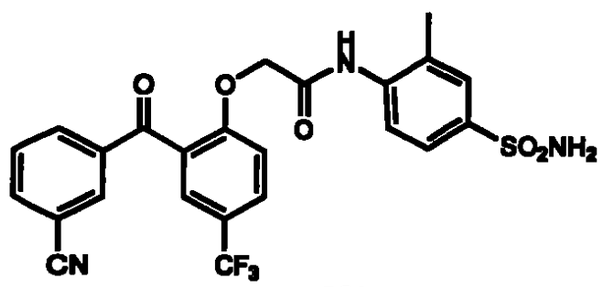
Example 118



280

The title compound was prepared according to General Procedure VI from acid 49 (0 50 mmol) and *o*-toluidine (0 05 mL, 0 43 mmol) Isolation by flash chromatography using 10% ethyl acetate/hexane as eluant gave 280 (0 121 g, 58%) MS (ES+) *m/z* 416 (M+H), 438 (M+Na), MS (ES-) *m/z* 414 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 30 (br s, 1 H), 7 71 (d, 1 H), 7 53 (dd, 1 H), 7 36 (d, 1 H), 7 34-7 31 (m, 2 H), 7 22-7 17 (m, 2 H), 7 09 (app t, 1 H), 7 05 –7 01 (m, 2 H), 4 77 (s, 2 H), 2 18 (s, 3 H) ppm

Example 119



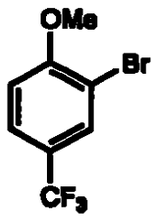
281

Step A



282

A mixture of trifluoro-*p*-cresol (18 9 g, 117 mmol), potassium carbonate (16.4 g, 119 mmol) and iodomethane (9 8 mL, 158 mmol) in 200 mL acetone was warmed to reflux for 8 5 h, then stirred at room temperature an additional 16 h. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, and the residue was partitioned between 150 mL water and 150 mL ethyl acetate The aqueous layer was extracted with another 150 mL of ethyl acetate, and the combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give **282** (18 97 g, 92%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8 7 55 (d, 2H), 6 96 (d, 2 H), 3 85 (s, 3 H)

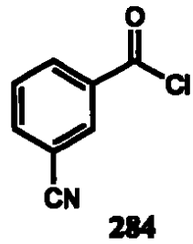


Step B:

283

Bromine (4 1 mL, 79 mmol) was added dropwise to a solution of **282** (13.2 g, 75 2 mmol) and sodium acetate (6 48 g, 79 mmol) in 150 mL of glacial acetic acid over 35 min. The reaction mixture was stirred an additional 23 h at room temperature, then 10% $NaHSO_3$ (aq) was added until the orange reaction mixture became colorless The mixture was then extracted with two 150-mL portions of CH_2Cl_2, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give 26 48 g of crude material Purification by flash chromatography using 2% ethyl acetate/hexane as eluant gave **283** (2 232 g, 12%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8 7 79 (d, 1 H), 7 53 (dd, 1 H), 6 94 (d, 1 H), 3 93 (s, 3 H) ppm

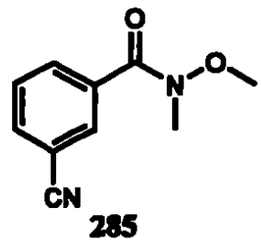
Step C



284

Oxalyl chloride (48 mL, 96 5 mmol) was added dropwise over 1 h to a solution of 3-cyanobenzoic acid (5.767 g, 38 6 mmol) in 200 mL of CH_2Cl_2 and 0 10 mL of DMF, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give 284 (8 516 g), which was used immediately without further purification or characterization.

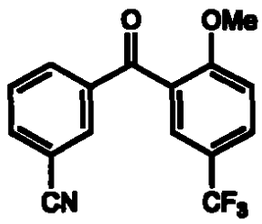
Step D



285

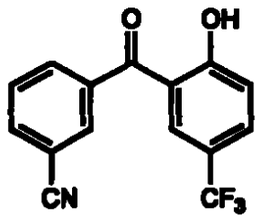
A solution of N,O-dimethylhydroxylamine (4 90 g, 50.2 mmol) in 20 mL of triethylamine and 100 mL of chloroform was cooled to 0 °C, and 284 (8 52 g, 38 6 mmol) was added dropwise over 10 min. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then allowed to warm to room temperature over 1 25 h. The reaction mixture was diluted with 150 mL ethyl acetate and washed with two 100-mL portions of water and a small portion of brine. The organic layer was then dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 285 (6 381 g, 90%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 02 (s, 1 H), 7 95 (d, 1 H), 7 75 (d, 1 H), 7 55 (dd, 1 H), 3 54 (s, 3 H), 3 39 (s, 3 H)

Step E



286

n-Butyl lithium (7 7 mL of 1 6 M solution in hexanes) was added dropwise to a solution of 283 (2 735 g, 10 7 mmol) in 40 mL of ether at –78 °C over 15 min. The reaction mixture was stirred at –78 °C for an additional 15 min, then a solution of 285 (2 24 g, 11 8 mmol) in 15 mL of ether was added dropwise over 20 min. The resulting mixture was stirred for 1 h at –78 °C, then allowed to warm to room temperature and continue stirring for 4 67 h. The reaction mixture was quenched with the slow addition of 20 mL of water, stirred open to air for 45 minutes, and partitioned between 100 mL of ether and 100 mL of water The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give 4 036 g of an orange liquid. Purification by flash chromatography using 5-10% ethyl acetate/hexane as eluant gave 286 (1 850 g, 57%) as a white solid ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 01-7 99 (m, 2 H), 7 83 (d, 1 H), 7 78 (d, 1 H), 7 67 (s, 1 H), 7 59 (dd, 1 H), 7 08 (d, 1 H), 3 76 (s, 3 H)

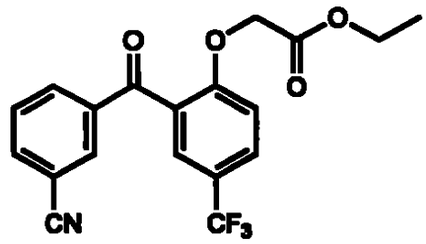


Step F:

287

The title compound (1 781 g, 100%) was prepared according to General Procedure IX from the anisole derivative 286 (1 805 g, 5 91 mmol) This intermediate was used without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 99 (s, 1 H), 7 97 (s, 1 H), 7 92 (d, 1 H), 7 87 (d, 1 H), 7 77 (dd, 1 H), 7 73 (s, 1 H), 7 69 (t, 1 H), 7 21 (d, 1 H)

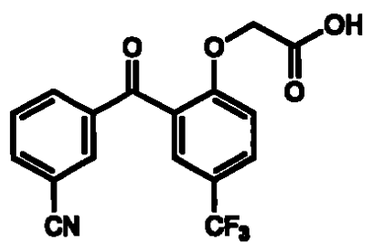
Step G



288

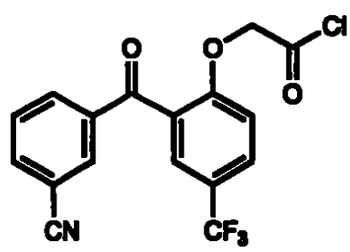
The title compound (2 196 g, 100%) was prepared according to General Procedure II from the phenol derivative **287** (1 78 g, 5 91 mmol) This intermediate was used without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 13 (s, 1 H), 8 09 (d, 1 H), 7 82 (d, 1 H), 7 74 (d, 1 H), 7 73 (s, 1 H), 7 58 (t, 1 H), 6 90 (d, 1 H), 4 58 (s, 2 H), 4 20 (q, 2 H), 1.24 (t, 3 H)

Step H



289

The title compound (1 758 g, 85%) was prepared according to General Procedure III from the ester derivative **288** (2.2 g, 5 91 mmol) This intermediate was used without further purification ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 18 (s, 1 H), 8 11 (d, 1 H), 7 90 (d, 1 H), 7 78 (dd, 1 H), 7 69 (d, 1 H), 7 64 (t, 1 H), 7 12 (d, 1 H), 4 86 (s, 2 H)



Step I:

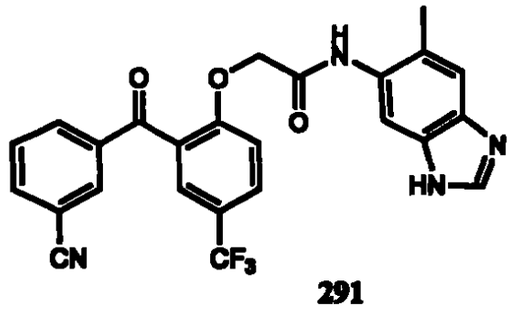
290

The title compound (0 432 g) was prepared according to General Procedure V from the acid derivative **289** (0 345 g, 0 99 mmol) This intermediate was used immediately without further purification or characterization.

Step J:

Compound **281** was prepared according to the General Procedure VI from the acid chloride **290** (0 49 mmol) and the aniline derivative **466** (0 076 g, 0 41 mmol) Purification by flash chromatography using 1% methanol/methylene chloride as eluant gave **281** (0 113 g, 53%) MS (ES+) *m/z* 516 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 48 (s, 1 H), 8 20 (s, 1 H), 8 10-8 06 (m, 2 H), 7 94 (dd, 1 H), 7 80 (d, 1 H), 7 70 (app t, 1 H), 7 65-7 62 (m, 2 H), 7 57 (dd, 1 H), 7 36 (d, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 4 90 (s, 2 H), 2 17 (s, 3 H)

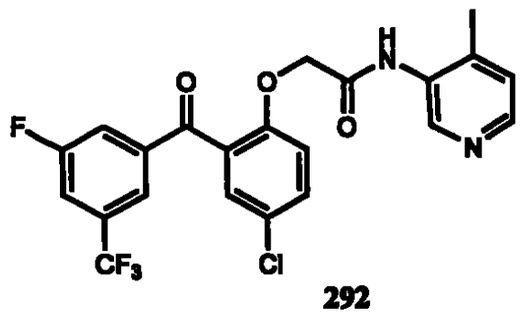
Example 120



291

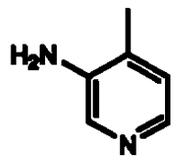
Compound **291** was prepared according to General Procedure VI from the acid chloride **290** (0 49 mmol) and the aniline derivative **210** (0 060 g, 0 41 mmol) Purification by flash chromatography using 1-3% methanol/methylene chloride, followed by crystallization from methylene chloride/hexane gave **291** (0 046 g, 20%) MS (ES+) *m/z* 479 (M+H), MS (ES-) *m/z* 477 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8 18 –8 16 (m, 2 H), 8 07 (d, 1 H), 7 94-7 89 (m, 2 H), 7 79 (d, 1 H), 7 65 (app t, 1 H), 7 62 (s, 1 H), 7 44-7 41 (m, 2 H), 4 85 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H)

Example 121



292

Step A



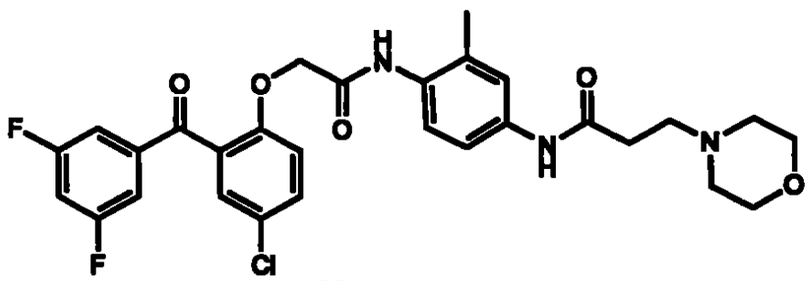
293

A mixture of 4-methyl-3-nitropyridine (1 102 g, 7.24 mmol) and 10% palladium on carbon (0 096 g) in 20 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 49 psi hydrogen gas for 2 h The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give 293 (0 849 g, quant.) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 00 (s, 1 H), 7 92 (d, 1 H), 6 93 (d, 1 H), 3 59 (br s, 2 H), 2 14 (s, 3 H)

Step B

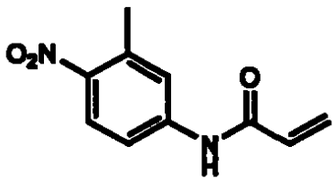
Compound 292 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 71 (0 188 g, 0 5 mmol) and the aminopyridyl derivative 293 (0 065 g, 0 6 mmol) Purification by flash chromatography using 0 5-2% methanol/methylene chloride as eluant gave 292 (0 071 g, 30%) as a white solid MS (ES+) *m/z* 467 (M+H), MS (ES-) *m/z* 465 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 84 (s, 1 H), 8 65 (s, 1 H), 8 35 (d, 1 H), 7 88 (s, 1 H), 7 70 (d, 1 H), 7 62-7 58 (m, 2 H), 7 40 (d, 1 H), 7 16 (d, 1 H), 7 10 (d, 1 H), 4 76 (s, 2 H), 2 26 (s, 3 H) ppm.

Example 122



294

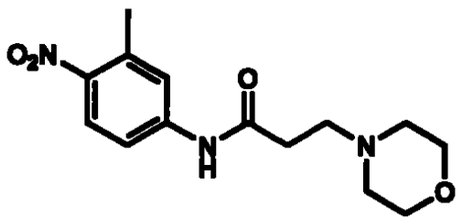
Step A:



295

A mixture of 3-methyl-4-nitroaniline (1 052 g, 6 91 mmol) and triethylamine (1 16 mL, 8.29 mmol) in 20 mL of methylene chloride was cooled to 0 °C and acryloyl chloride (0 62 mL, 7 61 mmol) was added dropwise over 5 min. The resulting mixture was stirred an additional 1 5 h at 0 °C, then diluted with 35 mL of methylene chloride, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 295 (1 941 g) which was used without further purification ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8 8 52 (br s, 1 H), 8 01 (d, 1 H), 7 75 (d, 1 H), 7 65 (dd, 1 H), 6.49-6 40 (m, 2 H), 5 78 (dd, 1 H), 2 60 (s, 3 H).

Step B.

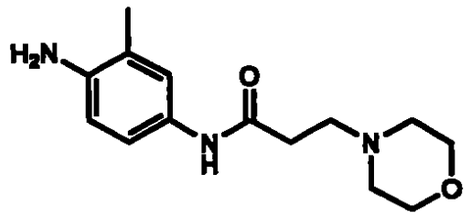


296

A mixture of compound 295 (6 91 mmol) and morpholine (0 63 mL, 7.26 mmol) in 25 mL of ethanol was warmed to reflux for 2 3 h. The reaction mixture was then concentrated *in*

vacuo, suspended in ethyl acetate, and filtered The filtrate was concentrated *in vacuo*, dissolved in ethyl acetate, and allowed to crystallize The crystalline impurity was removed by filtration, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 296 (1 767 g, 87%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 24 (br s, 1 H), 8 03 (d, 1 H), 7 54 (d, 1 H), 7 43 (dd, 1 H), 3 84-3 82 (m, 4 H), 2 76-2 73 (m, 2 H), 2 64 (br s, 4 H), 2 62 (s, 3 H), 2 58-2 55 (m, 2 H) ppm.

Step C.



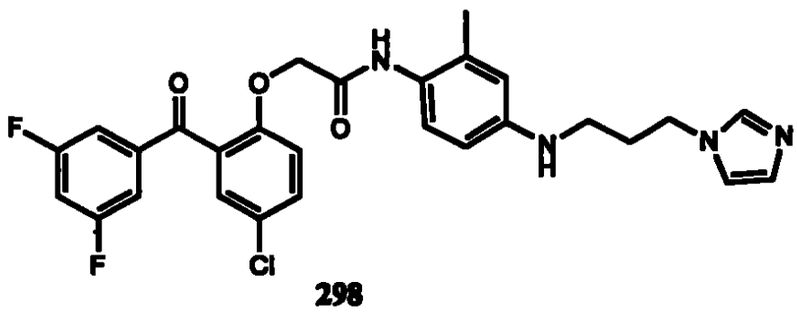
297

A mixture of compound 296 (0.202 g, 0 69 mmol) and 10% palladium on carbon (0 018 g) in 10 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 53 psi hydrogen gas for 2 17 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give 297 (0 192 g, quant.) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10 44 (br s, 1 H), 7 38 (s, 1 H), 7 27 (dd, 1 H), 6 76 (s, 1 H), 3 97-3 92 (m, 4 H), 2 91-2 83 (m, 2 H), 2 77-2 72 (m, 4 H), 2 66-2 62 (m, 2 H), 2 25 (s, 3 H)

Step D.

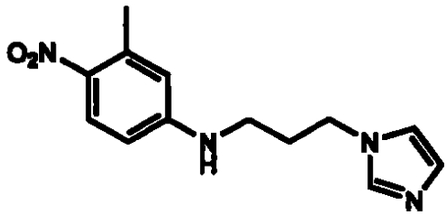
Compound 294 was prepared according to the General Procedure VI from the acid chloride 49 (0 5 mmol) and the aniline derivative 297 (0 180 g, 0 68 mmol) Purification by flash chromatography using 1-2% methanol/methylene chloride as eluant gave 294 (0.203 g, 71%) MS (ES-) *m/z* 570 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10 64 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7 57 (d, 1 H), 7 52-7 48 (m, 2 H), 7 35 (d, 1 H), 7 31-7 30 (m, 2 H), 7.22-7 20, (d, 1 H), 7 04-7 00 (m, 2 H), 4 64 (s, 2 H), 3 77 (br s, 4 H), 2 71-2 68 (m, 2 H), 2 57 (br s, 4 H), 2 50-2 47 (m, 2 H), 2 14 (s, 3 H)

Example 123



298

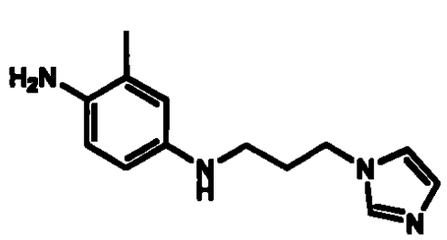
Step A.



299

A mixture of 5-fluoro-2-nitrotoluene (0 24 mL, 2 0 mmol), 1-(3-aminopropyl)-imidazole (0 41 mL, 3 4 mmol), and sodium bicarbonate (0 302 g, 3 6 mmol) in 5 mL of pyridine and 0 5 mL of water was heated to reflux for 3 h. The reaction mixture was then partitioned between 50 mL of water and 50 mL of ethyl acetate The organic layer was concentrated to give a yellow solid, which was purified by crystallization from ethyl acetate/hexane to provide 299 (0.255 g, 49%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8 7 92 (d, 1 H), 7 60 (s, 1 H), 7 16 (s, 1 H), 7 08 (t, 1 H), 6 87 (s, 1 H), 6 47 (dd, 1 H), 6 40 (d, 1 H), 4 04-3 98 (m, 2 H), 3 06-3 01 (m, 2 H), 2 47 (s, 3 H), 1 98-1 91 (m, 2 H)

Step B:



300

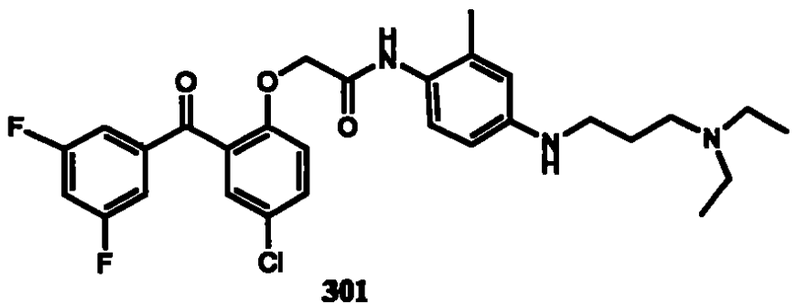
A mixture of compound 299 (0.233 g, 0 90 mmol) and 10% palladium on carbon (0 020 g) in 20 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 53 psi

hydrogen gas for 1 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give **300** (0 166 g, 80%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 48 (s, 1 H), 7 07 (s, 1 H), 6 92 (s, 1 H), 6 58 (d, 1 H), 6 40 (d, 1 H), 6 36 (dd, 1 H), 4 08 (t, 2 H), 3 49-3 48 (m, 1 H), 3 26 (br s, 2 H), 3 08-3 05 (m, 2 H), 2 13 (s, 3 H), 2 08-2 02 (m, 2 H)

Step C:

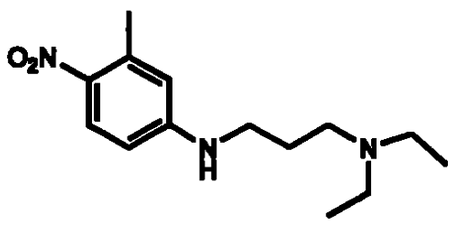
Compound **298** was prepared according to the General Procedure IV from the acid **49** (0 196 g, 0 6 mmol) and the aniline derivative **300** (0 155 g, 0 67 mmol) Purification by flash chromatography using 2% methanol/methylene chloride as eluant gave **298** (0.219 g, 68%) MS (ES+) *m/z* 539 (M+H), MS (ES-) *m/z* 537 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 08 (s, 1 H), 7 55 (dd, 1 H), 7 49 (s, 1 H), 7 39 (d, 1 H), 7 35-7 31 (m, 2 H), 7 30 (d, 1 H), 7 08 (s, 1 H), 7 06-7 01 (m, 2 H), 6 93 (s, 1 H), 6 43-6 40 (m, 2 H), 4 67 (s, 2 H), 4 09-4 06 (m, 2 H), 3 54 (br s, 1 H), 3 11 (t, 2 H), 2 11-2 06 (m, 5 H)

Example 124



301

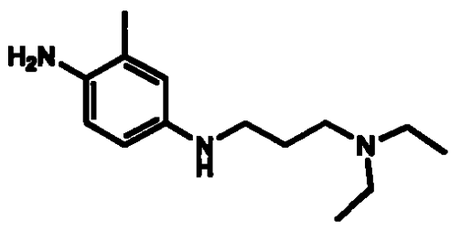
Step A



302

A mixture of 5-fluoro-2-nitrotoluene (0 37 mL, 3 0 mmol), N,N-diethyl-1,3-propanediamine (0 80 mL, 5 1 mmol), and sodium bicarbonate (0 454 g, 5 4 mmol) in 7 5 mL of pyridine and 0 75 mL of water was heated to reflux for 3 h. The reaction mixture was stirred at room temperature an additional 3 h, then partitioned between 50 mL of water and 50 mL of ethyl acetate The aqueous layer was extracted with an additional 20 mL of ethyl acetate, and the combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 0 833 g of crude material Purification by flash chromatography using 1-5% methanol/methylene chloride as eluant gave 302 (0 742 g, 93%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1 H), 6 66 (br s, 1 H), 6 34 (dd, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 3 29-3 25 (m, 2 H), 2 61 (s, 3 H), 2 60-2 51 (m, 6 H), 1 81-1 75 (m, 2 H), 1 06 (t, 6 H).

Step B:



303

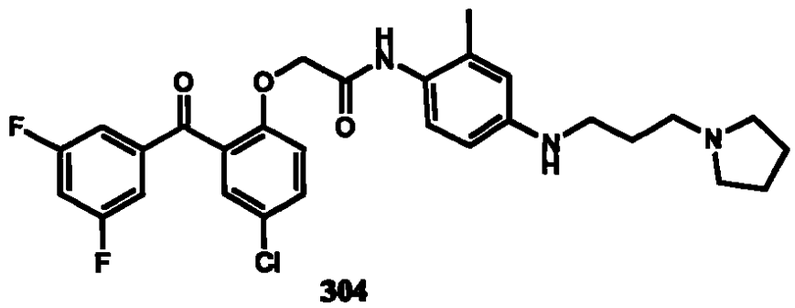
A mixture of compound 302 (0 730 g, 2.75 mmol) and 10% palladium on carbon (0 070 g) in 20 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 55 psi hydrogen gas for 1 17 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give 303 (0 581 g, 90%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 57 (d, 1 H), 6 42-6.37 (m, 2 H), 3 11-3 08 (m, 2 H), 2 54-2 49 (m, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 1 78-1 71 (m, 2 H), 1 03 (t, 6 H)

Step C:

Compound 301 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 49 (0 196 g, 0 6 mmol) and the aniline derivative 303 (0 158 g, 0 67 mmol). Purification by flash chromatography using 3% methanol/0 1% triethylamine/methylene chloride as eluant, followed by crystallization from ethyl acetate/hexane gave 301 (0 113 g, 35%) MS (ES+) *m/z* 544 (M+H), MS (ES-) *m/z* 542 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 96 (br

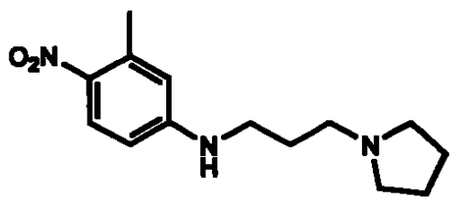
s, 1 H), 7 54 (dd, 1 H), 7 39 (d, 1 H), 7 34-7 31 (m, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 7 05-6 99 (m, 2 H), 6 43-6 41 (m, 2 H), 4 65 (s, 2 H), 3 15 (t, 2 H), 2 57-2 52 (m, 6 H), 2 07 (s, 3 H), 1 80-1 73 (m, 2 H), 1 05 (t, 6 H)

Example 125



304

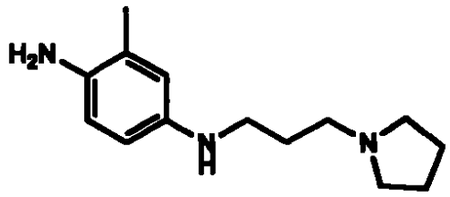
Step A



305

A mixture of 5-fluoro-2-nitrotoluene (0 37 mL, 3 0 mmol), 1-(3-aminopropyl)pyrrolidine (0 64 mL, 5 1 mmol), and sodium bicarbonate (0 454 g, 5 4 mmol) in 7 5 mL of pyridine and 0 75 mL of water was heated to reflux for 3 h. The reaction mixture was stirred at room temperature an additional 3 h, then partitioned between 50 mL of water and 50 mL of ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with an additional 20 mL of ethyl acetate, and the combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 0 758 g of crude material Purification by flash chromatography using 0 5-10% methanol/methylene chloride as eluant gave 305 (0 595 g, 75%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1 H), 6 35 (dd, 1 H), 6 29 (d, 1 H), 6 09 (br s, 1 H), 3.30-3 26 (m, 2 H), 2 65-2 62 (m, 2 H), 2 61 (s, 3 H), 2 58-2 52 (m, 4 H), 1 86-1 78 (m, 6 H)

Step B:



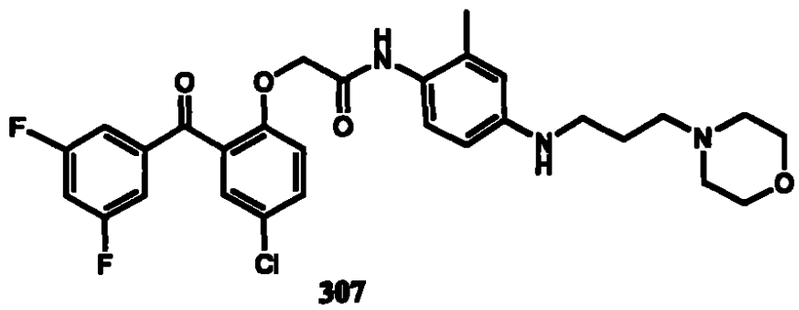
306

A mixture of compound 305 (0 590 g, 2 24 mmol) and 10% palladium on carbon (0 060 g) in 20 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 60 psi hydrogen gas for 1 33 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give 306 (0 520 g, 99%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 57 (d, 1 H), 6 42 (d, 1 H), 6 39 (dd, 1 H), 3.23 (br s, 2 H), 3 12 (t, 2 H), 2 56 (t, 2 H), 2 53-2 48 (m, 4 H), 2 13 (s, 3 H), 1 84-1 75 (m, 6 H) ppm.

Step C:

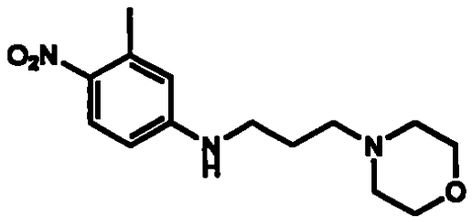
Compound 304 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 49 (0 196 g, 0 6 mmol) and the aniline derivative 306 (0 156 g, 0 67 mmol) Purification by flash chromatography using 3% methanol/0 1% triethylamine/methylene chloride as eluant, followed by crystallization from ethyl acetate/hexane gave 304 (0 064 g, 20%) MS (ES+) *m/z* 542 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 98 (s, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7 39 (d, 1 H), 7 36-7.31 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7 05-7 00 (m, 2 H), 6 44-6.42 (m, 2 H), 4 65 (s, 2 H), 3 18 (t, 2 H), 2 65-2 59 (m, 6 H), 2 07 (s, 3 H), 1 87-1 79 (m, 6 H)

Example 126



307

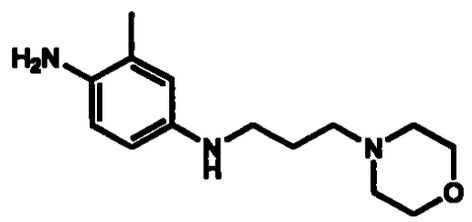
Step A



308

A mixture of 5-fluoro-2-nitrotoluene (0 24 mL, 2 0 mmol), 4-(3-aminopropyl)morpholine (0 50 mL, 3 4 mmol), and sodium bicarbonate (0 302 g, 3 6 mmol) in 5 mL of pyridine and 0 5 mL of water was heated to reflux for 1 h. The reaction mixture was then partitioned between 50 mL of water and 50 mL of ethyl acetate, and the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 0 493 g of crude material Purification by flash chromatography using 1% methanol/methylene chloride as eluant gave **308** (0 279 g, 50%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1 H), 6 38 (dd, 1 H), 6 31 (s, 1 H), 5 92 (br s, 1 H), 3 77-3 75 (m, 4 H), 3 31-3 27 (m, 2 H), 2 6 (s, 3 H), 2 54-2 50 (m, 6 H), 1 85-1 79 (m, 2 H)

Step B



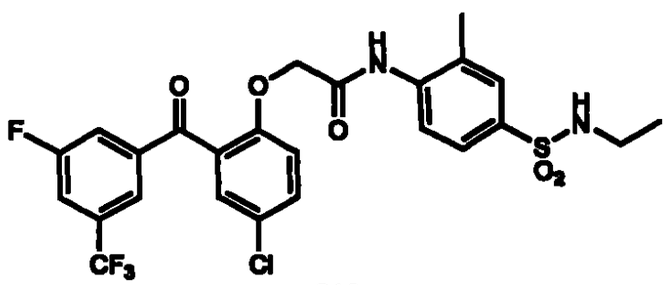
309

A mixture of compound **308** (0.266 g, 0 95 mmol) and 10% palladium on carbon (0 020 g) in 5 mL of methanol was stirred at room temperature under an atmosphere of 60 psi hydrogen gas for 2 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and concentrated *in vacuo* to give **309** (0 229 g, 97%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 58 (d, 1 H), 6 43 (d, 1 H), 6 39 (dd, 1 H), 3 74-3 72 (m, 4 H), 3 14-3 11 (m, 2 H), 2 48-2 45 (m, 6 H), 2 14 (s, 3 H), 1 81-1 75 (m, 2 H)

Step C

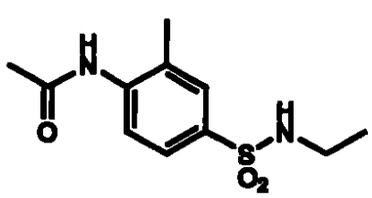
Compound 307 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 49 (0 092 g, 0.28 mmol) and the aniline derivative 309 (0 070 g, 0.28 mmol). Purification by flash chromatography using 3% methanol/0 1% triethylamine/methylene chloride as eluant gave 307 (0 101 g, 65%) MS (ES+) *m/z* 558 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 00 (s, 1 H), 7 54 (dd, 1 H), 7 40-6 72 (m, 6 H), 6 62 (d, 1 H), 6 45-6 42 (m, 2 H), 4 66 (s, 2 H), 3 75-3 61 (m, 4 H), 3 17 (t, 2 H), 2 49-2 25 (m, 6 H), 2 08 (s, 3 H), 1 82-1 51 (m, 2 H)

Example 127



310

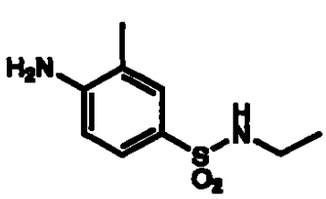
Step A



311

A mixture of sulfonyl chloride 464 (1 10 g, 4 4 mmol), ethylamine (3 3 mL of 2 0 M THF solution, 6 6 mmol), and pyridine (0 39 mL, 4 8 mmol) in 50 mL of methylene chloride was stirred at room temperature for 11 d. The reaction mixture was then diluted with 50 mL of water and filtered to give 0 605 g of crude material Crystallization from methanol gave 311 (0 425 g, 38%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 40 (s, 1 H), 7 73 (d, 1 H), 7 58 (d, 1 H), 7 53 (dd, 1 H), 7 39 (t, 1 H), 2 75-2 68 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2 07 (s, 3 H), 0 93 (t, 3 H)

Step B



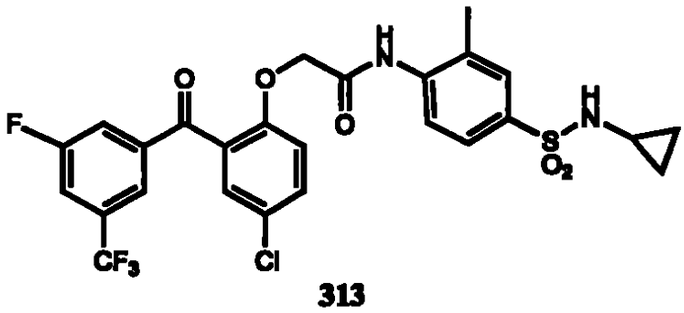
312

A mixture of compound 311 (0 308 g, 1 2 mmol), 1 5 M HCl (2 5 mL), and ethanol (12 mL) was heated to 80 °C for 18 h, then stirred at room temperature an additional 1 h. The reaction mixture was poured into 50 mL saturated $NaHCO_3$ (aq) and extracted with two 30-mL portions of methylene chloride The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give 312 (0 337 g), which was used without further purification ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 54 (m, 2 H), 6 68 (d, 1 H), 4 29 (t, 1 H), 4 07 (br s, 2 H), 3 00-2 93 (m, 2 H), 2 18 (s, 3 H), 1 10 (t, 3 H)

Step C

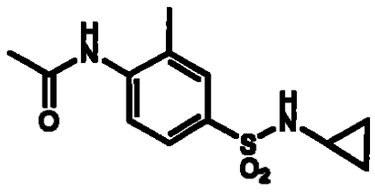
Compound 310 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 71 (0 188 g, 0 5 mmol) and the aniline derivative 312 (0 169 g, 0 6 mmol) Purification by flash chromatography using 15-25% ethyl acetate/hexane as eluant gave 310 (0 016 g, 6%) MS (ES+) *m/z* 573 (M+H), MS (ES-) *m/z* 571 (M-H), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 67 (s, 1 H), 8 08 (d, 1 H), 7 88 (s, 1 H), 7 69 (m, 3 H), 7 59 (dd, 2 H), 7 38 (d, 1 H), 7 09 (d, 1 H), 4 74 (s, 2 H), 3 03-2 95 (m, 2 H), 2 31 (s, 3 H), 1 11 (t, 3 H)

Example 128



313

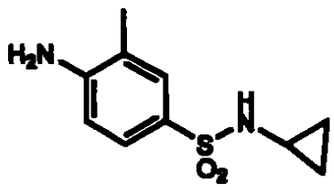
Step A



314

A mixture of sulfonyl chloride 464 (1 10 g, 4 4 mmol), cyclopropylamine (0 46 mL, 6.6 mmol), and pyridine (0 39 mL, 4 8 mmol) in 50 mL of methylene chloride was stirred at room temperature for 6 d The reaction mixture was then filtered to give 0 800 g of crude material Crystallization from methanol gave 314 (0 329 g, 28%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 41 (s, 1 H), 7 78 (s, 1 H), 7 77-7 60 (m, 2 H), 7 56 (dd, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2 08 (s, 3 H), 2 06-2 03 (m, 1 H), 0 45-0 42 (m, 2 H), 0 36-0 34 (m, 2 H)

Step B:



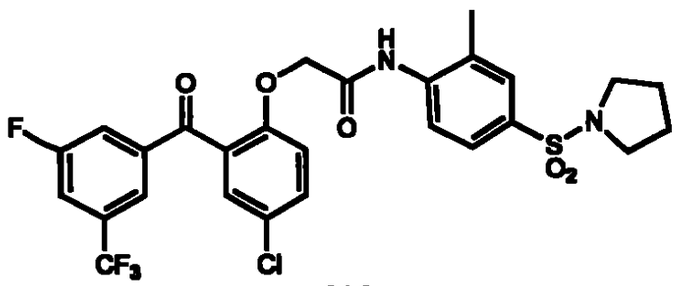
315

A mixture of compound 314 (0 324 g, 1.2 mmol), 1 5 M HCl (2 5 mL), and ethanol (12 mL) was heated to 80 °C for 18 h, then stirred at room temperature an additional 1 h. The reaction mixture was poured into 25 mL saturated $NaHCO_3$ (aq) and extracted with two 25-mL portions of methylene chloride The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give 315 (0.256 g, 94%), which was used without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 57-7 55 (m, 2 H), 6 69 (d, 1 H), 4 81 (br s, 2 H), 2 22-2 19 (m, 4 H), 0 59-0 55 (m, 4 H).

Step C:

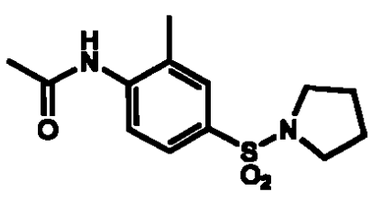
Compound 313 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 71 (0 188 g, 0.5 mmol) and the aniline derivative 315 (0 124 g, 0 55 mmol) Purification by flash chromatography using 15-25% ethyl acetate/hexane as eluant gave 313 (0 026 g, 9%) MS (ES+) *m/z* 585 (M+H), MS (ES-) *m/z* 583 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 68 (s, 1 H), 8 12 (d, 1 H), 7 88 (s, 1 H), 7 75-7 71 (m, 3 H), 7 59 (dd, 2 H), 7 47-7 43 (m, 1 H), 7 38 (d, 1 H), 7 08 (d, 1 H), 4 75 (s, 2 H), 2 32 (s, 3 H), 2.25-2 19 (m, 1 H), 0 63-0 57 (m, 4 H)

Example 129



316

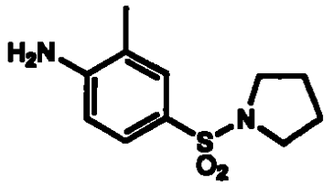
Step A



317

A mixture of sulfonyl chloride 464 (1 10 g, 4 4 mmol), pyrrolidine (0 55 mL, 6 6 mmol), and pyridine (0 39 mL, 4 8 mmol) in 50 mL of methylene chloride was stirred at room temperature for 6 d. The reaction mixture was then filtered, and the filter cake was washed with methylene chloride and methanol and dried with a vacuum pump to give 317 (0 696 g, 56%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 39 (s, 1 H), 7 82 (d, 1 H), 7 60 (d, 1 H), 7 55 (dd, 1 H), 3 10-3 07 (m, 4 H), 2 28 (s, 3 H), 2 09 (s, 3 H), 1 64-1 58 (m, 4 H)

Step B:

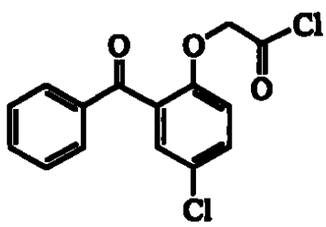


318

A mixture of compound 317 (0 690 g, 2 44 mmol), 1 5 M HCl (5 0 mL), and ethanol (25 mL) was heated to 80 °C for 18 h, then stirred at room temperature an additional 7 h. The reaction mixture was filtered to give 318 (0 369 g, 63%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 29-7 26 (m, 2 H), 6 64 (d, 1 H), 5 73 (br s, 2 H), 3 01-2 98 (m, 4 h), 2 05 (s, 3 H), 1 60-1 56 (m, 4 H)

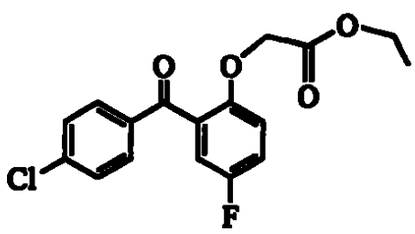
Step C'

Compound 316 was prepared according to the General Procedure IV from the acid 71 (0 188 g, 0 5 mmol) and the aniline derivative 318 (0 132 g, 0 55 mmol) Purification by flash chromatography using 15-25% ethyl acetate/hexane as eluant gave 316 (0 013 g, 4%) MS (ES+) *m/z* 599 (M+H), MS (ES-) *m/z* 597 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1 H), 7 97-7 01 (m, 9 H), 4 78 (s, 2 H), 3 08-3 04 (m, 4 H), 2 15 (s, 3 H), 1 59-1 56 (m, 4 H)



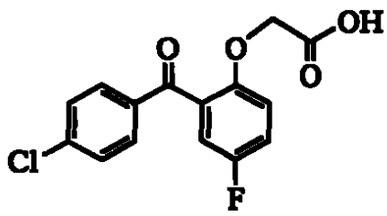
320

Carboxylic acid 105 (5 g, 17 mmol), methylene chloride (90 mL), and thionyl chloride (13.2 mL, 18 mmol) were used as described in general procedure XV to afford 320 as an orange oil (5 31 g) The crude product was used without further purification.



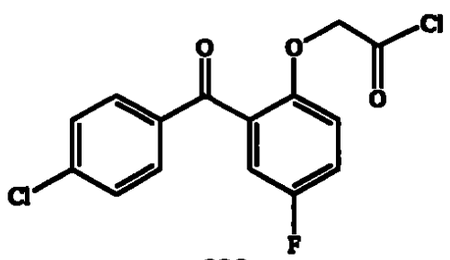
321

4'-Chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzophenone (Lancaster, 5 g, 20 mmol), potassium carbonate (13 8 g, 100 mmol), ethyl bromoacetate (2 5 mL, 23 mmol), and acetone (200 mL) were used as in general procedure II to afford 321 as an orange/off-white solid (6.72 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 2 (t, 3H), 4 1 (m, 2H), 4 75 (s, 2H), 7 15 (dd, 1H), 7 3 (dd, 1H), 7 35-7 4 (m, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 8 (d, 2H)



322

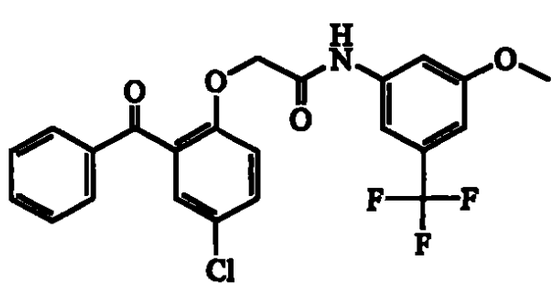
Ester 321 (6 72 g, 20 mmol), ethanol (80 mL), water (20 mL), and lithium hydroxide monohydrate (1 g, 24 mmol) were used as in general procedure III to afford carboxylic acid 322 as off-white solid (6 56 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4 (m, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 8 (d, 2H), 13 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 307 (M-H)$^-$



323

Into a round-bottom flask were placed acid 322 (3 g, 10 mmol) and thionyl chloride (51 mL of a 2N solution in methylene chloride, 102 mmol) After refluxing for 1 1/2 h, the mixture was concentrated in vacuo to give 323 as a dark purple oil, which was used without characterization or purification.

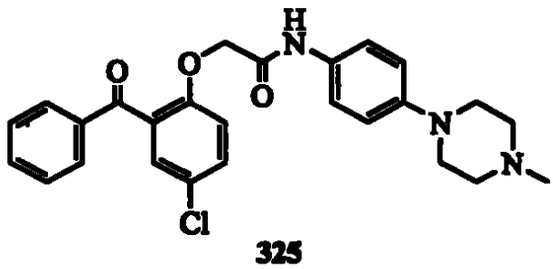
Example 130



324

3-Methoxy-5-(trifluoromethyl)aniline (Aldrich, 0 309 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (7 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 and 4 1 hexanes ethyl acetate to afford 324 as an off-white solid (0 17 g, 23%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 8 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 4H), 7 6 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 462 (M-H)$^-$

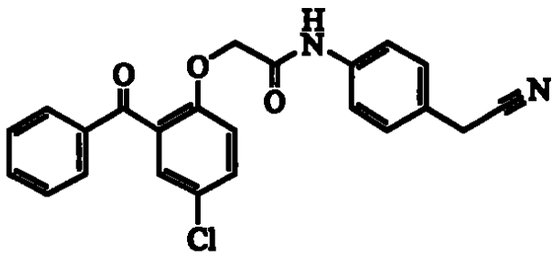
Example 131



325

4-(N-Methylpiperazinyl)aniline (Biomet Research Ltd., 0.237 g, 1.24 mmol), NEt_3 (0.26 mL, 1 87 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0.38 g, 1 24 mmol) in acetonitrile (2 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using a gradient between 49 1 and 24 1 methylene chloride.methanol to afford 325 as a yellow solid (0 16 g, 27%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 2 4 (t, 4H), 3 1 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 2 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7 5 (s, 1H), 7 55 (t, 2H), 7 6-7 7 (m, 2H), 7 8 (d, 2H) 9 5 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 462 (M-H)$^-$

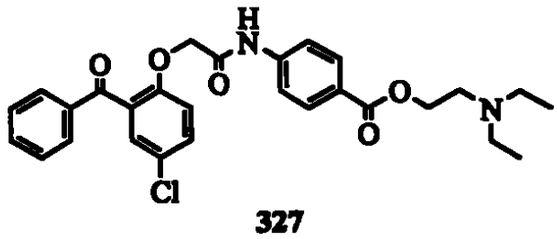
Example 132



326

4-Aminophenyl acetonitrile (Aldrich, 0 214 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride **320** (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (7 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexanes ethyl acetate with 0 01% NEt_3 to afford **326** as an orange solid (0 26 g, 40%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 (s, 2H), 4 7 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 3 (d, 2H), 7 45 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 403 (M-H)$^-$

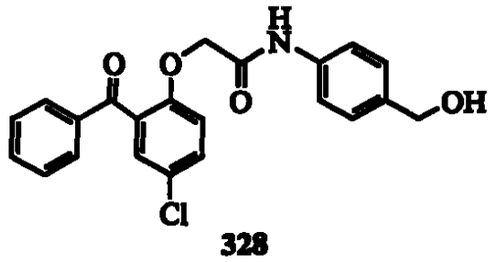
Example 133



327

Procaine (ICN, 0 382 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride **320** (0 38 g, 1.24 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 24 1 methylene chloride methanol to afford **327** as an off-white solid (0 037 g, 4 5%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 (t, 6H), 2 8 (bs, 2H), 4 3 (bs, 2H), 4 8 (bs, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 5-7 7 (m, 8H), 7 8 (d, 2H), 7 9 (d, 2H), 10.2 (s, 1H), MS (AP$^+$) *m/z* 509 (M+H)$^+$

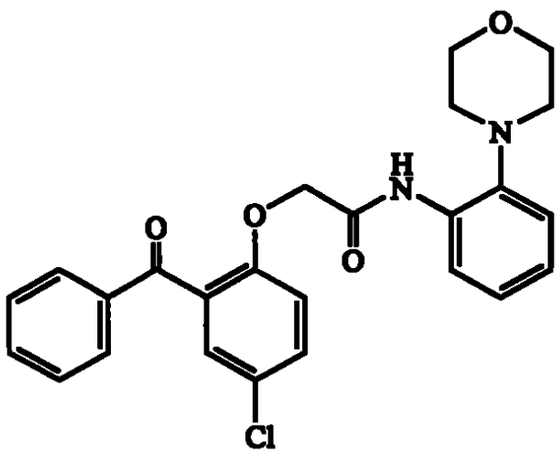
Example 134



328

4-Amino benzyl alcohol (Fluka, 0 2 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride **320** (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexanes ethyl acetate to afford **328** as a dark yellow solid (0 06 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 45 (d, 2H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (t, 1H), 7.2 (t, 3H), 7 45 (t, 3H), 7 55 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 394 (M-H)$^-$

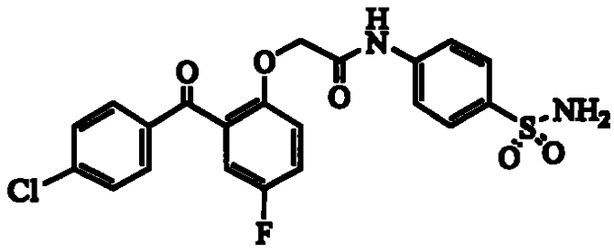
Example 135



329

2-Morpholinoaniline (Lancaster, 0.288 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 and 4 1 hexanes ethyl acetate to afford 329 as an off-white solid (0 082 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 65 (s, 4H), 3 5 (s, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 1 (t, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4 (t, 2H), 7 5 (m, 2H), 7 6 (d, 1H), 7 7 (d, 2H), 7 9 (s, 1H), 8 7 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 451 $(M+H)^+$

Example 136

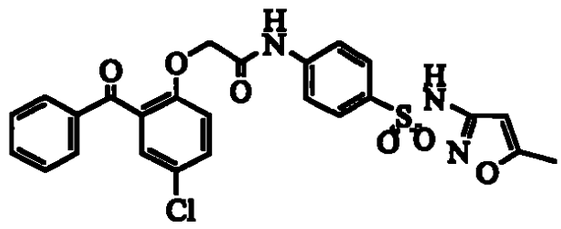


330

Sulfanilamide (Aldrich, 0.263 g, 1 53 mmol), NEt_3 (0.23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 323 (0 5 g, 1 53 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, triturated with methylene chloride, ethyl acetate, hexanes, and methanol, and filtered. The resulting solid was washed with diethyl ether and ethyl acetate to give an off-white solid, which was triturated with water and filtered to give 330 as an off-white solid (0 078 g,

11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 15 (dd, 1H), 7.2 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7 35 (t, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 65 (d, 2H), 9 87 (bs, 2H), 10 25 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 461 $(M-H)^-$

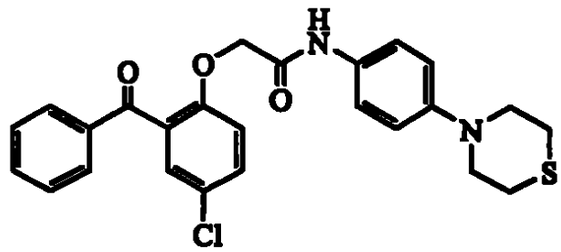
Example 137



331

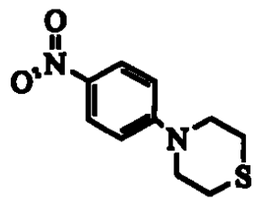
Sulfamethoxazole (Aldrich, 0 424 g, 1 67 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0 52 g, 1 68 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 3 2 hexanes ethyl acetate as elutant to afford 331 as an off-white solid (0 021 g, 2 4%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 3 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 6 1 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 45 (d, 2H), 7 55 (m, 2H), 7 7 (d, 2H), 7 8 (d, 4H), 10 3 (s, 1H), 11 3 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 524 $(M-H)^-$

Example 138



332

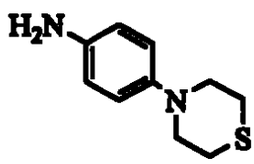
Step A



333

4-Nitro-bromobenzene (Aldrich, 10 31 g, 51 mmol) in pyridine (85 mL), sodium bicarbonate (7 5 g, 89 mmol), and water (3 mL) were used as in general procedure XI to afford 333 as a yellow crystalline solid (6 5g, 57%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 6 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 7 (d, 2H), 8 (d, 2H), MS (ES$^+$) *m/z* 225 (M+H)$^+$

Step B



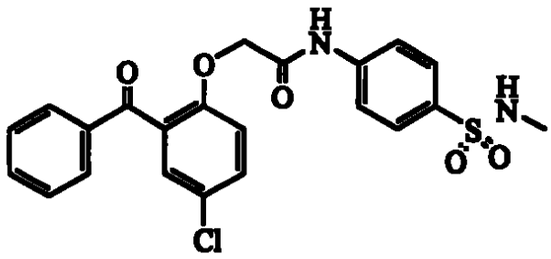
334

Compound 333 (1 04 g, 4 63 mmol), palladium on carbon (0.2 g, 10% w/w), ethanol (20 mL) and THF (20 mL) were used as in general procedure XII to afford 334 as a brown solid (0 95 g, crude material)

Step C:

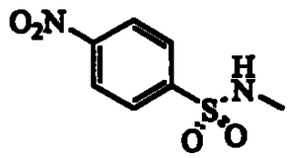
Compound 334 (0 95 g, 4 9 mmol), NEt_3 (1 mL, 7.2 mmol), acetonitrile, and acid chloride 320 (1 51 g, 4 9 mmol) in acetonitrile (20 mL total reaction volume) were used as in general procedure X without heat. The reaction mixture was filtered and washed with acetonitrile followed by diethyl ether to afford 332 as an off-white solid (1 154g, 51%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 6 (m, 4H), 3 4 (m, 4H), 4 6 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 15 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 55-65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 45 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 465 (M-H)$^-$

Example 139



335

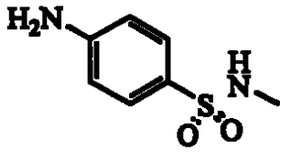
Step A



336

4-Nitrobenzenesulfonylchloride (Aldrich, 44 3 g, 200 mmol) was added portionwise to a solution of methylamine in ethanol (250 mL, 208 mmol) which was stirred at 0 °C under nitrogen After removing the ice bath, the reaction was stirred for 45 min. Water (250 mL) was added and the resulting product was filtered to afford 336 as a crystalline solid (37 6 g, 87%) The crude material was used without purification.

Step B



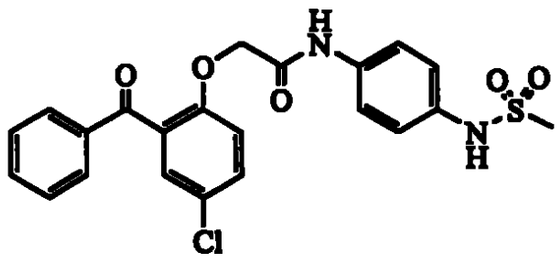
337

Palladium on carbon (2 g, 10% w/w) was added to a solution of compound 336 (17 3 g, 80 mmol), methanol (80 mL), THF (80 mL), and hydrochloric acid (concentrated, 7 mL, 84 mmol) and used as in general procedure XII to afford 337 as a white solid (14 3 g, 80%). The crude material was used without purification.

Step C

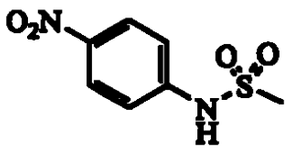
Compound 337 (0 32 g, 1 44 mmol), NEt_3 (0 5 mL, 3 6 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0 444 g, 1 44 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X. After 6 d, another equivalent of acid chloride 320 (0 444 g, 1 44 mmol) was added and the solution was stirred The reaction mixture was filtered and the resulting solid was washed with acetonitrile and water, and suspended in ethyl acetate The suspension was filtered and the filtrate concentrated in vacuo to afford 335 as an off-white solid (0 152 g, 23%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 3 (d, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (m, 1H), 7 45 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 54-7 62 (m, 2H), 7 7 (s, 4H), 7 8 (d, 2H), 10.2 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 457 $(M-H)^-$

Example 140



338

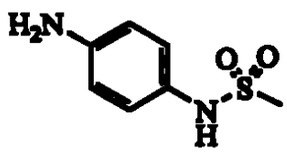
Step A



339

Methanesulfonyl chloride (5 g, 43 9 mmol) was added dropwise to a solution of 4-nitroaniline (Aldrich, 5 95 g, 43 1 mmol) in dry pyridine (100 mL) which was stirred at –15°C under nitrogen After storing the resulting solution at 0°C for 2 d, the solvent was removed in vacuo The product was triturated with ice water, filtered, and washed with ice water to afford 339 as an orange/yellow solid (8 87 g, 95%) The crude product was used without purification.

Step B



340

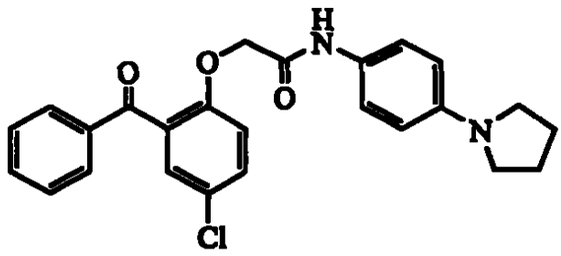
Palladium on carbon (0 14 g, 10% w/w) was added to a solution of compound 339 (1 0 g, 4 63 mmol), ethanol (15 mL), and THF (20 mL) and the resulting suspension was used as in general procedure XII with 50 psi of hydrogen to afford 340 as an orange oil (0 85 g) The crude material was used without purification.

Step C·

1589
1594

Compound 340 (0 85 g, 4 6mmol), NEt_3 (0 87 mL, 6 2 mmol), acetonitrile (8 mL), and acid chloride 320 (1 29 g, 4.2 mmol) in acetonitrile (8 mL) were used as in general procedure X After 2 d, water was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate The organic layer was separated, washed with water, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using 35% ethyl acetate in hexanes to afford 338 as an off-white/ pale yellow solid (0 480 g, 23%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 95 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 45 (d, 3H), 7 7 (m, 7H), 7 85 (d, 2H), 9 6 (s, 1H), 9 8 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 457 (M-H)

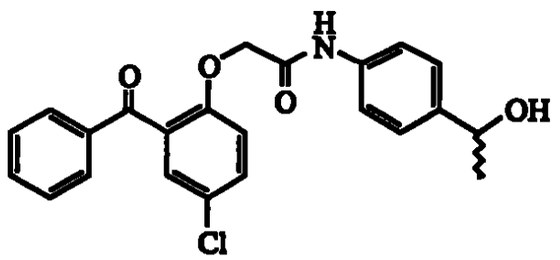
Example 141



341

4-(N-pyrrolidine)aniline (Apin, 0 262 g, 1 61 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride 320 (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 and 4 1 hexanes ethyl acetate to afford 341 as an off-white solid (0 112 g, 16%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 (t, 4H), 3 2 (t, 4H), 4 66 (s, 2H), 6 5 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 45 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 3 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 433 (M-H)$^-$

Example 142

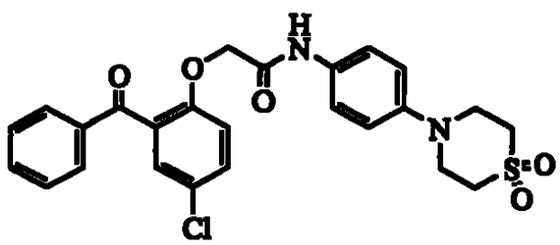


342

1-(4-Aminophenyl) ethanol (Apin, 0.25 g, 1 82 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrile (7 mL), and acid chloride 320 (0 51 g, 1 65 mmol) in acetonitrile (6 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 45% ethyl acetate in hexanes to afford 342 as a colorless solid (0 428 g, 63%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 25 (d, 3H), 4 6 (m, 1H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7 4 (d, 3H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 408 $(M-H)^-$

The racemic mixture was separated to give 2 enantomers using the following conditions an OJ chiral column, 22% IPA, 2 mL/min., 26°C, 3000 psi on SFC Enantomer 1 eluted at 9.214 min. to give an off-white solid 342-A (0 092 g, 14%) Enantomer 2 eluted at 11 118 min. to give another off-white solid 342-B (0 059 g, 9%) The enantomeric purity was found to be >99% and the exact configurations were not determined.

Example 143



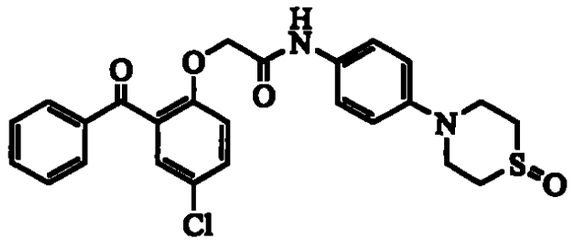
343

3-Chloroperoxybenzoic acid (~60%, 0 54 g, 1 9 mmol) was added portionwise to a solution of compound 332 (0 4 g, 0 86 mmol) in methylene chloride (30 mL) and stirred at rt. After 4 days, filtered the suspension and washed the solids with methylene chloride. The filtrate was washed with saturated sodium meta bisulfite, 10% NaOH, and water The organics were dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using 99 1 methylene chloride methanol and further purified by TLC prep plate eluted with 99 1 methylene chloride methanol to afford 343 as an off-white foam (0 062 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 3 1 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 9 (d, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 5H), 7 65 (t, 1H), 7 9 (d, 2H), 9 05 (s, 1H), MS (AP$^-$) *m/z* 497 $(M-H)^-$

1590

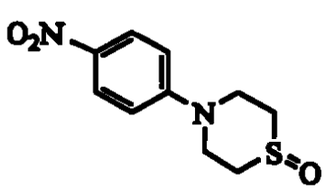
1592

Example 144

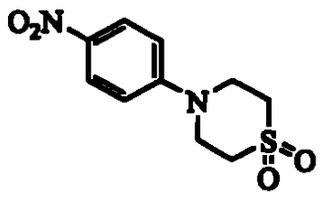


344

Step A



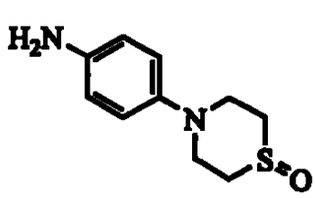
345



346

3-Chloroperoxybenzoic acid (~60%, 20 3 g, 70 6 mmol) in methylene chloride was added dropwise to a cooled solution of compound 333 (11 5 g, 51 1 mmol) in methylene chloride (250 mL total reaction volume) and stirred at –78 °C After 2 h, the reaction was warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture was washed with saturated sodium meta bisulfite, 2N NaOH, and water The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give a mixture of 345 and 346 as a yellow solid (8 47 g, crude material) The crude material was used without purification.

Step B



347

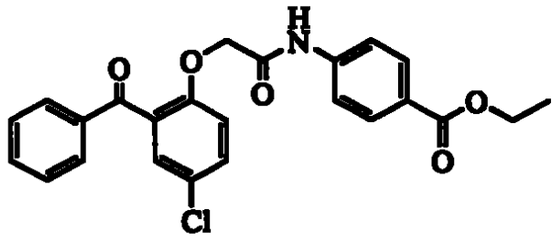
The mixture of 345 and 346 (8 47 g, 35 3 mmol), palladium on carbon (1 4 g, 10% w/w), ethanol (100 mL) and THF (50 mL) were used as in general procedure XII using 60 psi of hydrogen. The product was purified by flash chromatography using a gradient between

4 1 and 9.2 hexanes ethyl acetate to afford 347 as a yellow solid (3 94 g, 53.2 %) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 7 (dd, 2H), 2 9 (m, 2H), 3 16 (dd, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 6 (bs, 2H), 6 46 (dd, 2H), 6 71 (dd, 2H), MS (ES^+) *m/z* 211 $(M+H)^+$

Step C

Carboxylic acid 105 (4 15 g, 14 3 mmol), HCA (1 08 mL, 7 1 mmol), THF (60 mL), PPh_3 (1 82 g, 6 95 mmol) in THF (15 mL), sulfoxide 347 (3 g, 14 3 mmol) in THF (125 mL), and pyridine (15 mL, 185 mmol) were used as in general procedure XIII The product was purified by flash chromatography using a gradient between 99 1 and 9 1 methylene chloride methanol and further purified by triturating the resulting solid with methanol and ethanol, filtering, and washing the solids with water and methanol to afford 344 as a tan solid (2 7g, 39%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 7 (d, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 5 (d, (2H), 3 7 (t, 2H), 4 7 (s, 2H), 7 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 4 (d, 2H), 7 47 (s, 1H), 7 55 (d, 2H), 7 65 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 6 (s, 1H), MS (AP^-) *m/z* 481 $(M-H)^-$

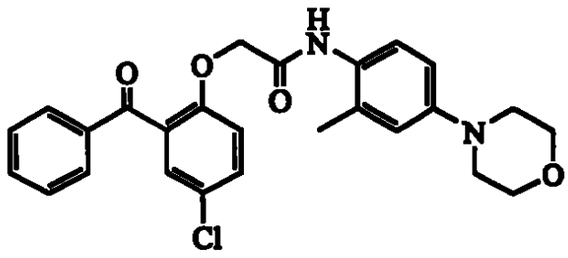
Example 145



348

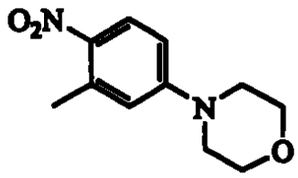
Glycerol-p-aminobenzoate (ICN, 0.342 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrile (7 mL), and acid chloride 320 (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (8 mL) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 9 1 hexanes ethyl acetate then further purified by flash chromatography using 99 1 methylene chloride methanol to afford 348 as an off-white solid (0 02 g, 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.3 (t, 3H), 4 3 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7 7 (d, 4H), 7 8 (d, 2H), 7 9 (d, 2H), 10.2 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 436 $(M-H)^-$

Example 146



349

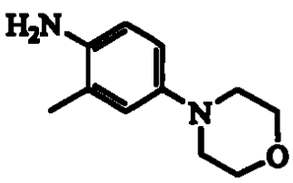
Step A



350

4-Chloro-2-nitrotoluene (SALOR, 2 g, 11 7 mmol) in pyridine (25 mL), sodium bicarbonate (2 g, 23 8 mmol), water (5 mL), and morpholine (Aldrich, 2 03 g, 23 3 mmol) were used as in general procedure XI to afford 350 as a yellow solid (0 804 g, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 3 4 (t, 4H), 3 7 (t, 4H), 6 9 (d, 2H), 8 (d, 1H) The crude material was used without purification.

Step B



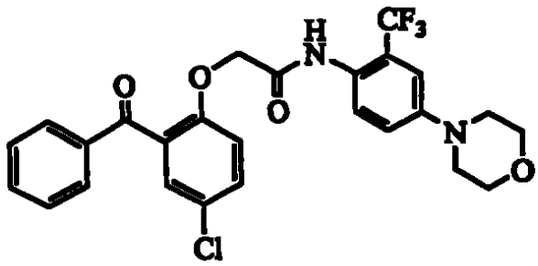
351

Compound 350 (0 72 g, 4 63 mmol), palladium on carbon (0 1 g, 10% w/w), ethanol (20 mL), and THF (20 mL) were used as in general procedure XII using 50 psi of hydrogen to afford 351 as a brown solid (0 623 g, crude material)

Step C

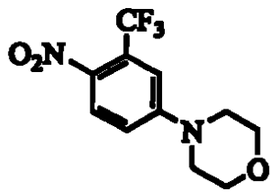
Compound 351 (0 623 g, 3 2 mmol), NEt_3 (1 3 mL, 9 3 mmol) in acetonitrile (8 mL), and acid chloride 320 (1 02 g, 3 3 mmol) in acetonitrile (7 mL) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 99 5 0 5 methylene chloride methanol to afford 349 as an orange foam (0 072 g, 5%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 9 (s, 3H), 3 (t, 4H), 3 7 (t, 4H), 4 65 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 73 (s, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 463 (M-H)

Example 147



352

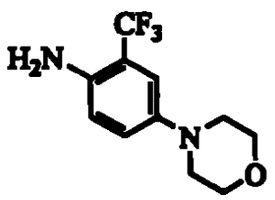
Step A



353

5-Bromo-2-nitrobenzotrifluoride (Lancaster, 2 g, 7 4 mmol) in pyridine (20 mL), sodium bicarbonate (1.25 g, 14 8 mmol), water (5 drops), and morpholine (Aldrich, 1.29 g, 14 8 mmol) were used as in general procedure XI to afford 353 as a yellow solid (1 62 g, 79%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3 5 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 7.25 (d, 1H), 7 3 (s, 1H), 8 1 (d, 1H) The crude product was used without purification.

Step B



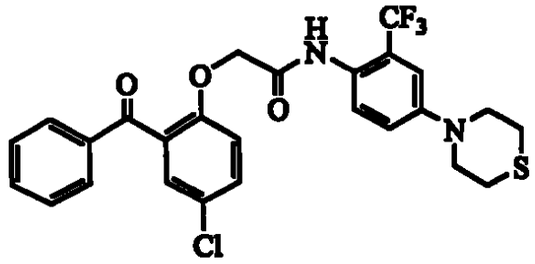
354

Compound 353 (1 62 g, 5 9 mmol), palladium on carbon (0 2 g, 10% w/w), ethanol (12 mL) and THF (12 mL) were used as in general procedure XII using 75 psi of hydrogen to afford 354 as a brown solid (1 41 g, crude material)

Step C

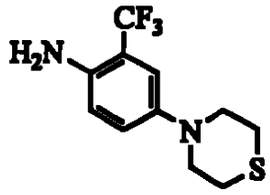
Compound 354 (1 41 g, 5 73 mmol), NEt_3 (0 8 mL, 5 74 mmol), acetonitrile (15 mL), and acid chloride 320 (1 8 g, 5 82 mmol) in acetonitrile (15 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 35% ethyl acetate in hexanes and further purified by flash chromatography using 1 1 ethyl acetate hexanes to afford 352 as an off-white solid (0 426 g, 14%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.2 (t, 4H), 3 75 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 2 (m, 3H), 7 45-7 55 (m, 3H), 7 6 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 517 (M-H)$^-$

Example 148



355

Step A.

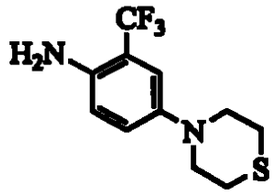


356

5-Bromo-2-nitrobenzotrifluoride (Lancaster, 2 g, 7 4 mmol) in pyridine (20 mL), sodium bicarbonate (1.25 g, 14 9 mmol), water (5 drops), and thiomorpholine (Aldrich, 1 52 g, 14 7 mmol) were used as in general procedure XI to afford 356 as a yellow solid (1 63 g,

crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 65 (t, 4H), 3 88 (t, 4H), 7 2 (d, 1H), 7 22 (s, 1H), 8 (d, 1H)

Step B



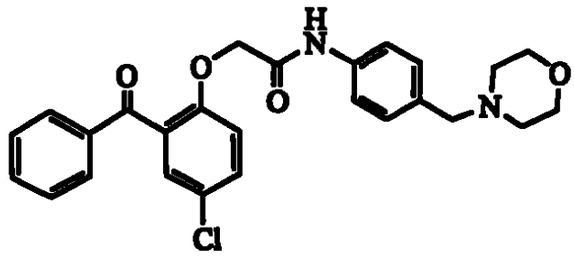
357

Compound 356 (1 63 g, 5 6 mmol), palladium on carbon (0 3 g, 10% w/w), ethanol (12 mL) and THF (12 mL) were used as described in general procedure XII using 75 psi of hydrogen to afford 357 as a brown oil (1 29 g, 88%) The crude material was used without purification.

Step C

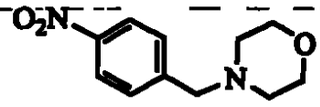
Compound 357 (1.29 g, 4 92 mmol), NEt_3 (0 7 mL, 5 02 mmol), acetonitrile (15 mL), and acid chloride 320 (1 52 g, 4 92 mmol) in acetonitrile (15 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 35% ethyl acetate in hexanes to afford 355 as an orange oil (0 264 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 62 (m, 4H), 3 57 (m, 4H), 4 68 (s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 16 (q, 3H), 7.41 (d, 1H), 7 45 (m, 3H), 7 58 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 533 (M-H)$^-$

Example 149



358

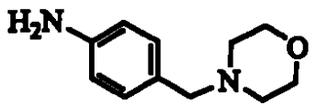
Step A.



359

Morpholine (Aldrich, 0 74 mL, 8 5 mmol) was added dropwise to a solution of 4-nitro-benzylbromide (Aldrich, 2 g, 9 26 mmol), in acetone (20 mL), and potassium carbonate (2 4 g, 17 4 mmol) The resulting suspension was stirred at rt for 6 d under nitrogen. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to afford 359 as a pale yellow solid (1 89 g, crude material)

Step B



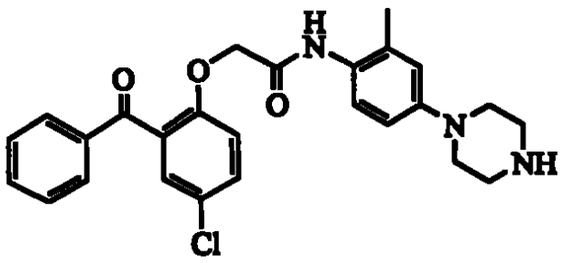
360

Compound 359 (1 89 g, 4 63 mmol), palladium on carbon (0 325 g, 10% w/w), ethanol (25 mL) and THF (25 mL) were used as in general procedure XII using 50 psi of hydrogen to afford 360 as a brown solid (1 6 g, crude material)

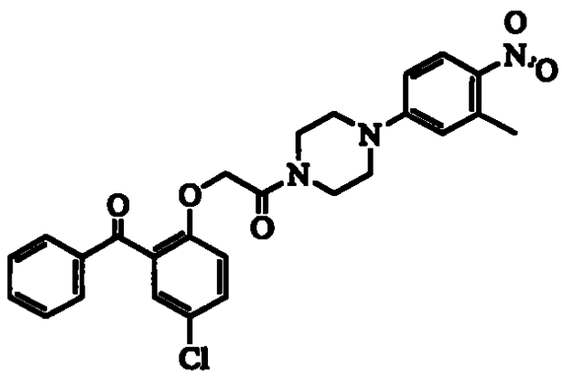
Step C.

Compound 360 (1 6 g, 8 3 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 8 mmol), acetonitrile (7 mL), and acid chloride 320 (1 53 g, 4 95 mmol) in acetonitrile (7 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 and 4 1 hexanes ethyl acetate 358 as an off-white solid (0 264g, 12%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 35 (d, 4H), 3.41 (s, 3H), 3 57 (t, 4H), 4 73 (s, 2H), 7 23 m, 3H), 7 47-7 67 (m, 7H), 7 83 (d, 2H), 9 78 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 463 $(M-H)^-$

Example 150 and Example 151

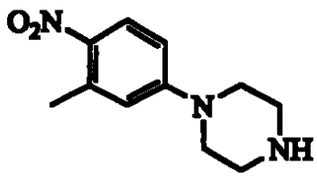


361



362

Step A:

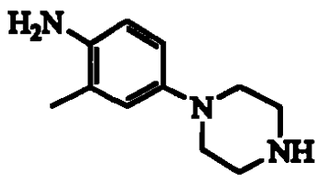


363

4-Chloro-2-nitrotoluene (SALOR, 1 46 g, 8 5 mmol) in pyridine (5 mL) was added dropwise to a solution of pyridine (22 mL), sodium bicarbonate (0 73 g, 8 7 mmol), piperazine (Aldrich, 1 5 g, 17 4 mmol), and water (3 mL) and the resulting mixture was refluxed for 2 d under nitrogen. Additional piperazine (1 5 g, 17.4 mmol) and sodium bicarbonate (0 73 g, 8 7 mmol) were added and the mixture was refluxed overnight. Acetone (200 mL) was added to the mixture and it was filtered hot. Water was added to the filtrate and the mixture was cooled to rt. Filtered the resulting suspension and concentrated the filtrate in vacuo The concentrate was dissolved in hot methanol and ether and cooled to rt. The resulting mixture was filtered and the filtrate was concentrated

in vacuo to afford 363 as a yellow solid (4 22 g) MS (ES^+) *m/z* 222 $(M+H)^+$ The crude product was used without purification.

Step B



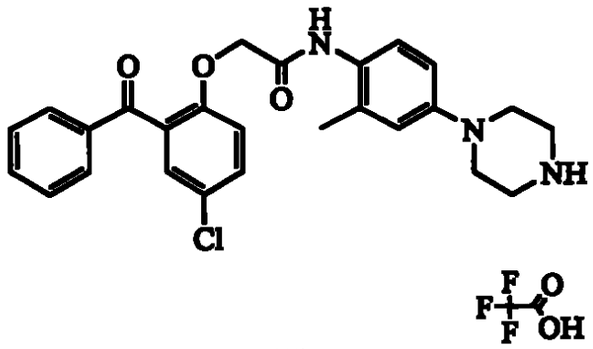
364

Compound 363 (1 88 g, 8 5 mmol), palladium on carbon (0 563 g, 10% w/w), ethanol (35 mL), and THF (35 mL) were used as in general procedure XII to afford 364 as a yellow oil (1 7 g) The crude product was used without purification

Step C

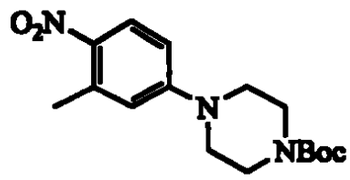
Compound 364 (1 7 g, 8 9 mmol), NEt_3 (1 4 mL, 10 mmol), acetonitrile (12 mL), and acid chloride 320 (2 36 g, 7 6 mmol) in acetonitrile (12 mL) were used as in general procedure X. Water was added to the reaction mixture and the resulting suspension was filtered. The filtrate was partitioned between 2N NaOH and ethyl acetate The aqueous layer was acidified with 1N sodium hydrogen sulfate to pH 1 and extracted with ethyl acetate The product was purified by flash chromatography using a gradient between 3 2 hexanes ethyl acetate, ethyl acetate, and methanol to afford 362 as a yellow solid (0.250 g) MS (ES^+) *m/z* 494 $(M+H)^+$ and 361 as an orange solid (0 005g, 0 1%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 96 (s, 3H), 2.79 (m, 4H), 2 97 (m, 4H), 4 66 (s, 2H), 6 66 (m, 2H), 7 05 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 46 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 79 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 464 $(M+H)^+$

Example 152



365

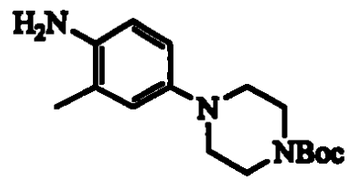
Step A



366

5-Fluoro-2-nitrotoluene (Aldrich, 2 g, 12 9 mmol) in pyridine (5 mL) was added dropwise to a solution of pyridine (15 mL), sodium bicarbonate (1 62 g, 19.3 mmol), 1-t-butoxycarbonyl piperazine (Aldrich, 3 6 g, 19 3 mmol), and water (1.2 mL) and the resulting mixture was refluxed overnight. Acetone was added to the reaction and the resulting mixture was filtered hot. Water was added and the mixture was cooled to rt. The resulting solid was filtered and washed with water and ether to afford 366 as an orange solid (4 02 g) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 39 (s, 9H), 2 47 (s, 3H), 3 41 (s, 8H), 6 84 (m, 2H), 7 97 (d, 1H) The crude material was used without purification.

Step B·

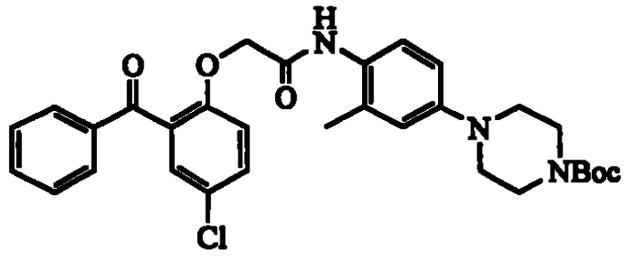


367

Compound 366 (4 02 g, 12 5 mmol), palladium on carbon (1.2 g, 10% w/w), ethanol (90 mL) and THF (10 mL) were used as in general procedure XII using 80 psi of hydrogen.

The product was filtered through a celite pad eluted with 9 1 methylene chloride methanol and concentrated in vacuo to afford 367 as a pink solid (2 926 g, crude material)

Step C·



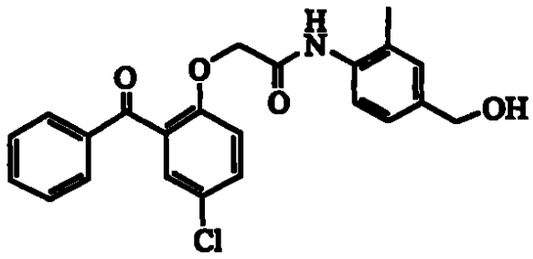
368

Acid chloride 320 in methylene chloride was added dropwise to a solution of compound 367 (0 362 g, 1 24 mmol) in pyridine (20 mL) and stirred for 2 days The reaction was concentrated in vacuo, ethanol and ice were added, and the resulting solid was filtered and washed with ether to afford 368 as a yellow solid (0 118 g, 20 2%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 38 (d, 9H), 1 95 (s, 3H), 3 (d, 4H), 3 4 (s, 4H), 4 67 (s, 2H), 6 7 (m, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

Step D

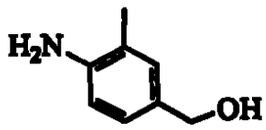
TFA (15 mL, 195 mmol) was added to a solution of compound 368 (0 118 g, 0.21 mmol) in acetonitrile and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo after carbon tetrachloride was added to azeotrope off the TFA This procedure was repeated multiple times The mixture was concentrated in vacuo to afford 365 as a yellow solid (0 085 g, 88%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 96 (s, 3H), 3 08 (d, 4H), 3 17 (d, 4H), 4 67 (s, 2H), 6 72 (m, 2H), 7 1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 42 (s, 1H), 7 46 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 (bs, 1H), 8 86 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 464 $(M+H)^+$

Example 153



369

Step A:



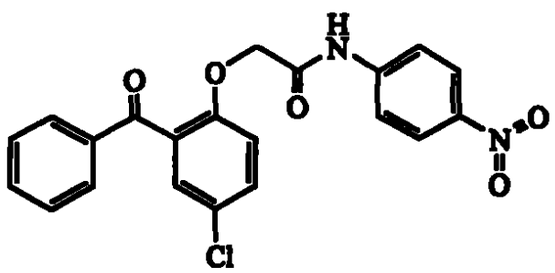
370

3-Methyl-4-nitrobenzyl alcohol (Aldrich, 1g, 5 98 mmol), palladium on carbon (0.265 g, 10% w/w), ethanol (12 mL), and THF (12 mL) were used as in general procedure XII using 58 psi hydrogen to afford 370 as a yellow oil (0 65 g, 79%) The crude material was used without purification.

Step B.

Compound 370 (0 65 g, 4 74 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 82 mmol), acetonitrile (10 mL), and acid chloride 320 (0 5 g, 1 62 mmol) in acetonitrile (10 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 1 1 hexanes ethyl acetate to afford 369 as a yellow solid (0 041 g, 2 1%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 (s, 3H), 4 4 (s, 2H), 4 7 (s, 2H), 5 1 (bs, 1H), 7 1 (m, 2H), 7 25 (m, 2H), 7 45 (m, 3H), 7 6 (m, 2H), 7 76 (d, 2H), 8 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 408 (M-H)$^-$

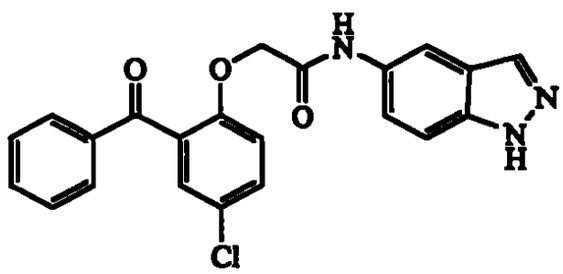
Example 154



371

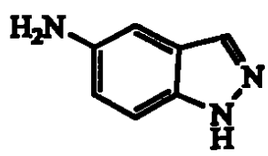
4-Nitroaniline (Sigma, 0.244 g, 1 77 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrile (5 mL), and acid chloride **320** (0 54 g, 1 75 mmol) in acetonitrile (5 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexanes ethyl acetate to afford **371** as an off-white solid (0 012 g, 2%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 4 (d, 1H), 7 5 (m, 3H), 7 65 (t, 1H), 7 9 (d, 2H), 8 (d, 2H), 8 25 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 409 $(M-H)^-$

Example 155



372

Step A:



373

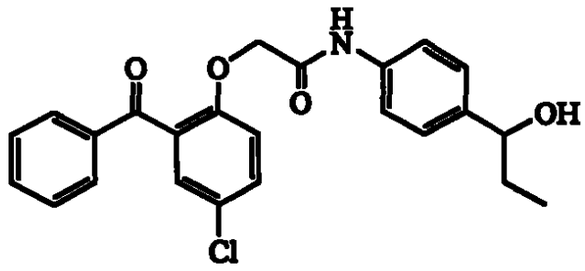
5-Nitroindazole (Aldrich, 1.2 g, 7 36 mmol), palladium on carbon (0 23 g, 10% w/w), ethanol (25 mL), and THF (5 mL) were used as in general procedure XII using 78 psi of hydrogen to afford **373** as a pink solid (0 98 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 7 (dd, 2H), 7 2 (D, 1H), 7 7 (S, 1H), 12 5 (S, 1H)

Step B

Compound **373** (1 g, 7 mmol), NEt_3 (1.2 mL, 8 6 mmol), acetonitrile (20 mL), and acid chloride **320** (1 9 g, 6 2 mmol) in acetonitrile (10 mL) were used as in general procedure X. Ice water was added and the resulting suspension was filtered, washed with water, and the solid was recrystallized from ethanol and water The resulting precipitate was filtered

and washed with ether to afford 372 as a pink solid (0 679 g, 17 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4-7 5 (m, 4H), 7.55-7 6 (m, 2H), 7 6 (dd, 2H), 8 (s, 2H), 9 7 (s, 1H), 13 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 406 (M-H)$^-$

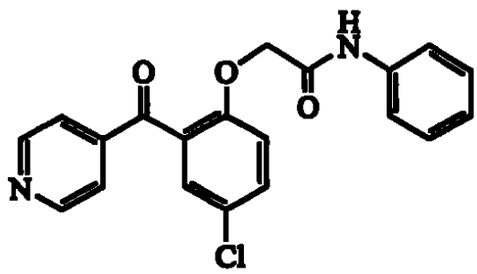
Example 156



374

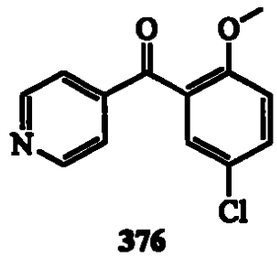
4-Aminophenyl ethyl carbinol (Apin, 0.254 g, 1 7 mmol), NEt_3 (0 28 mL, 2 mmol), acetonitrile (6 mL), and acid chloride 320 (0 53 g, 1 7 mmol) in acetonitrile (6 mL) were used as in general procedure X. The mixture was filtered, washed with 1M sodium hydrogen sulfate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using 93 7 methylene chloride.methanol, flash chromatography using 95 5 methylene chloride methanol, a TLC prep plate using 92 8 methylene chloride:methanol, and a TLC prep plate using 9 1 methylene chloride methanol to afford 374 as an off-white solid (0 029 g, 4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0 8 (t, 3H), 1 6 (m, 2H), 4 4 (m, 1H), 4 7 (s, 2H), 5 08 (d, 1H), 7.2 (t, 3H), 7 47 (d, 3H), 7 55 (m, 2H), 7 65 (m, 2H), 7 85 (d, 2H), 9 7 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 422 (M-H)$^-$

Example 157

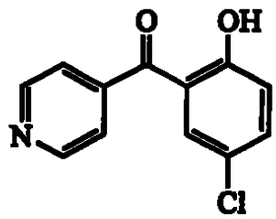


375

Compound 378 (0 143 g, 0 64 mmol) was added to a solution of compound 377 (0 15 g, 0 64 mmol), potassium carbonate (0 09 g, 0 65 mmol), and DMF (5 mL) and stirred overnight. The mixture was poured into ice water, filtered, and the resulting solid was washed with ether The product was purified by TLC prep plate using 23 1 methylene chloride methanol to afford 375 as an orange solid (0 021g, 9%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 06 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 55 (d, 2H), 7 58 (s, 1H), 7 67 (m, 3H), 8 77 (d, 2H) 9 86 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 366 (M-H)$^-$

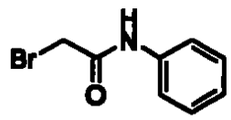


376



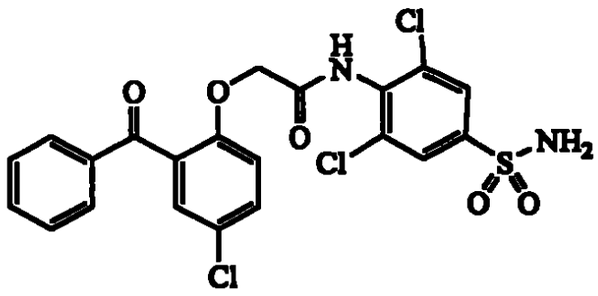
377

Compound 376 (4.2g, 17 mmol) in methylene chloride (100 mL), THF (100 mL), and BBr_3 (17g, 68 mmol) in methylene chloride (68 mL) were used as in general procedure IX to afford, after recrystallization from methanol, 377 as a yellow solid (1 1g, 28%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7 6 (d, 2H), 8 2 (d, 2H), 9 7 (bs, 2H), 10 95 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 232 (M-H)$^-$



378

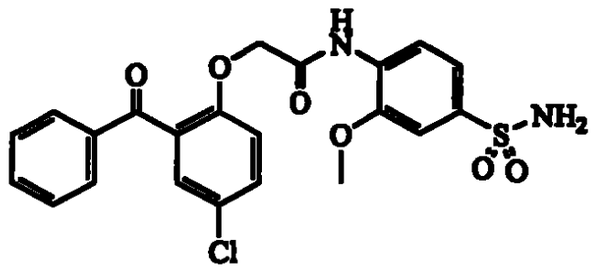
Example 158



379

3,5-Dichloro sulfanilamide (Lancaster, 0 5 g, 2 1 mmol), NEt_3 (0.25 mL, 1 8 mmol), acetonitrile (10 mL), and acid chloride 320 (0 52 g, 1 7 mmol) in acetonitrile (6 mL) were used as in general procedure X. The reaction was heated to 40 °C and stirred for 3 d Additional acid chloride 320 (0 52 g, 1 7 mmol) was added and the reaction was stirred for 7 d. The mixture was concentrated in vacuo, suspended in methylene chloride, filtered, and the filtrate was concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using 99 1 methylene chloride methanol, by flash chromatography in a gradient between 1 1 and 9 1 ethyl acetate hexanes, and by TLC prep plate using 23 1 methylene chloride-methanol, 7 3 ethyl acetate hexanes, and 98·2 methylene chloride methanol as elutant to afford 379 as an orange oil (0 038 g, 4.3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 56 (s, 2H), 6 57 (bs, 2H), 6 94 (d, 1H), 7 36 (s, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 55 (m, 3H), 7 7 (d, 2H), 12 15 (bs, 1H), MS (ES^-) *m/z* 512 $(M-H)^-$

Example 159

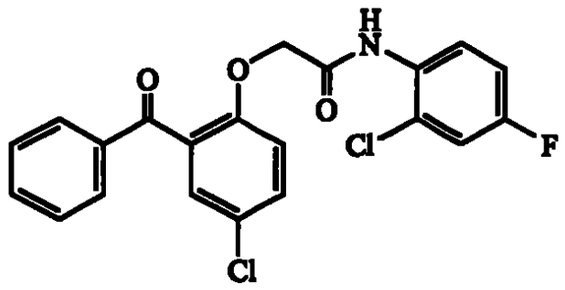


380

3-Methoxy-4-amino sulfanilamide (Pfaltz Bauer, 0.5 g, 2.5 mmol), acetonitrile (16 mL), Et_3N (0 41 mL, 2 9 mmol), and acid chloride 320 (0 76 g, 2 5 mmol) in acetonitrile were used as in general procedure X. The reaction mixture was filtered and the resulting solids were washed with acetonitrile and ether to afford 380 as an off-white solid (0 169 g, 14 4

%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3 8 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7.22 (d, 3H), 7 48 (m, 4H), 7 58 (d, 2H), 7 78 (d, 2H), 8 5 (s, 1H), 8 9 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 575 $(M+H)^+$

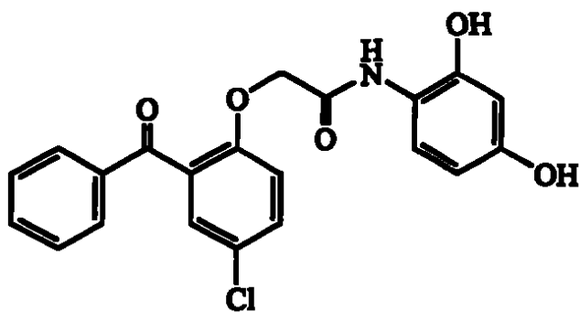
Example 160



381

Acid chloride **320** (0 68 g, 2 2 mmol) in methylene chloride (5 mL) was added to a solution of 2-chloro-4–fluoroaniline (Aldrich, 0 5 g, 3 4 mmol), pyridine (12 mL) and the mixture was stirred overnight The reaction mixture was poured over ice, ethanol (30 mL) was added, and the precipitate was filtered and washed with 1 1 ethanol-water and diethyl ether to afford **381** as a white solid (0 367 g, 40%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 25 (m, 2H), 7 5 (m, 9H), 7 65 (t, 2H), 7 75 (m, 1H), 7 8 (d, 2H), 9.2 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 419 $(M+H)^+$

Example 161

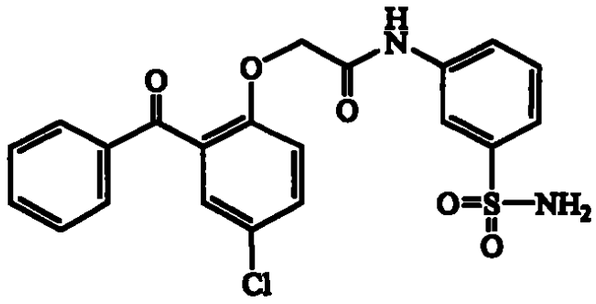


382

Resorcinol hydrochloride (Aldrich, 0 5 g, 3 4 mmol), acetonitrile (20 mL total reaction volume), Et_3N (0 75 mL, 5 4 mmol), and acid chloride **320** (0 8 g, 2 6 mmol) in acetonitrile were used as in general procedure X. The reaction mixture was poured over ice water and ethanol was added to the solution. The mixture was recrystallized from

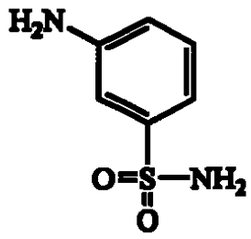
ethanol and water and the resulting solids were filtered and washed with ether to afford 382 as a pink solid (0 207 g, 20%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 6 1 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 7 19 (d, 1H), 7 4 (m, 4H), 7 56 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 5 (s, 1H), 9 1 (s, 1H), 9 6 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 398 (M+H)$^+$

Example 162



383

Step A.



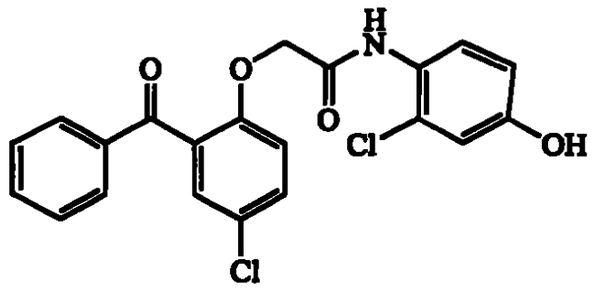
384

3-nitrobenzene sufonamide (5 g, 24 7 mmol), palladium on carbon (1 g, 10% w/w), methanol (75 mL), and THF (25 mL) were used as in general procedure XII using 67 psi of hydrogen to afford 384 as a solid (4.2 g) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 48 (bs, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6 97 (t, 1H), 7 12 (t, 3H), MS (AP$^+$) *m/z* 173 (M+H)$^+$

Step B:

Carboxylic acid 105 (0.29 g, 1 mmol), HCA (0 132 mL, 0 5 mmol), THF, PPh_3 (0.26 g, 1 mmol) in THF, metanilamide 384 (0 17 g, 1 mmol) in THF (4 5 mL total reaction volume), and pyridine (0 5 mL, 6.2 mmol) were used as in general procedure XIII The reaction was concentrated in vacuo and the resulting solid was recrystallized from ethanol and water, filtered, and washed with ether to afford 383 as an off-white solid (0.207 g, 47%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7.36 (s, 2H), 7 4-7 5 (m, 5H), 7 58 (m, 3H), 7 77 (d, 2H), 8 1 (s, 1H), 10 1 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 445 (M+H)$^+$

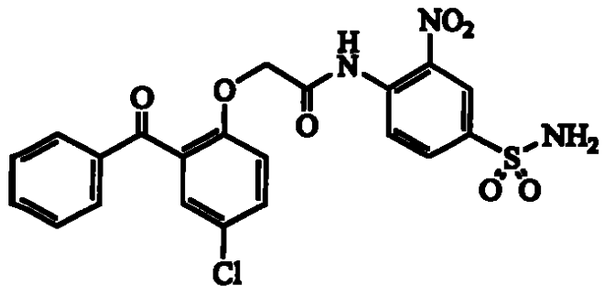
Example 163



385

Carboxylic acid 105 (0 29 g, 1 mmol), HCA (0 08 mL, 0 53 mmol), methylene chloride (5 mL total reaction volume), and PPh_3 (0 26 g, 1 mmol) were combined in a round-bottom flask under nitrogen at -78°C 4-Amino-3-chlorophenol (Aldrich, 0 145 g, 1 mmol) was free-based by partitioning it between methylene chloride and saturated sodium bicarbonate The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give a pink solid that was dissolved in methylene chloride and Et_3N (0 26 mL, 1 9 mmol) and added dropwise to the reaction mixture at -78°C The reaction was warmed to rt and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using 4 1 hexanes ethyl acetate to afford 385 as an orange solid (0 120 g, 29%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 67 (d, 1H), 6 79 (s, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 9 (s, 1H), 9 8 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 417 $(M+H)^+$

Example 164

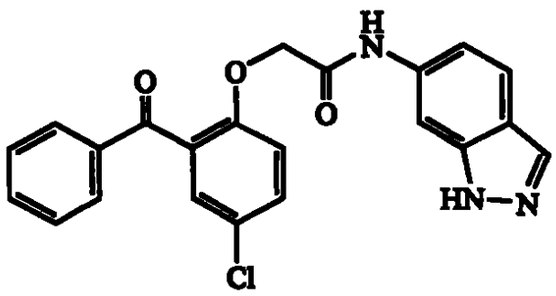


386

Carboxylic acid 105 (O 67 g, 2 3 mmol), HCA (0 17 mL, 1 1 mmol), THF, PPh_3 (0 61 g, 2 3 mmol) in THF, 2-nitro-4-sulfanilamide (0 5 g, 2.3 mmol) in THF (20 mL total reaction volume), and pyridine (2.25 mL, 28 mmol) were used as in general procedure XIII The reaction mixture was concentrated in vacuo and the product was purified by flash

chromatography using a gradient between 9 1 hexanes ethyl acetate and ethyl acetate to afford 386 as an off-white solid MS (ES^-) *m/z* 488 $(M-H)^-$

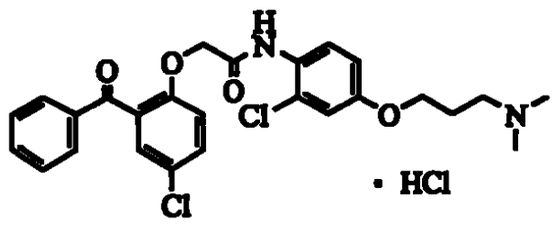
Example 165



387

Carboxylic acid 105 (0 58 g, 2 mmol), HCA (0 152 mL, 1 mmol), THF, PPh_3 (0 52 g, 2 mmol) in THF, 6-aminoindazole (Aldrich, 0.26 g, 2 mmol) in THF (20 mL total reaction volume), and pyridine (1 94 mL) were used as in general procedure XIII The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting solid was dissolved in ethanol. Water was added to the mixture and the resulting solid was filtered and washed with ether to afford 387 as a pink solid (0 309 g, 38%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 95 (d, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 2H), 7 55-7 65 (m, 3H), 7 79 (d, 2H), 7 9 (s, 1H), 8 (s, 1H), 9 89 (s, 1H), 12 85 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 406 $(M+H)^+$

Example 166

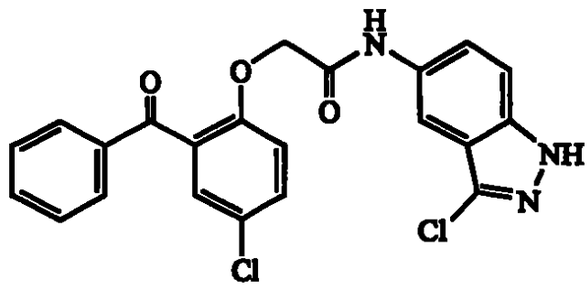


388

N,N-dimethyl-3-chloropropyl amine in acetone (5 mL) and water (4 drops) was added dropwise to a suspension of compound 385 (1 04 g, 2 5 mmol), acetone (10 mL), and potassium carbonate (2 82 g, 20 4 mmol) and then refluxed for 3 d under nitrogen. The suspension was cooled to rt and water and brine were added The mixture was extracted with methylene chloride. To the organic layer was added 1N HCl in Et_2O (3 mL) and the

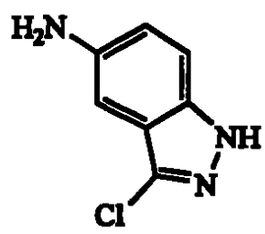
resulting solution was concentrated in vacuo The concentrate was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 and 4 1 methylene chloride methanol as elutant to give an oil. The oil was dissolved in methylene chloride and 1N HCl in Et_2O (3 mL) was added and the mixture was stored at rt for 7 d The precipitate was filtered and washed with ether to afford **388** as a yellow orange solid (0 125 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2 5 (m, 2), 4 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 6 9 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 45-7 58 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 05 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 502 $(M+H)^+$

Example 167



389

Step A



390

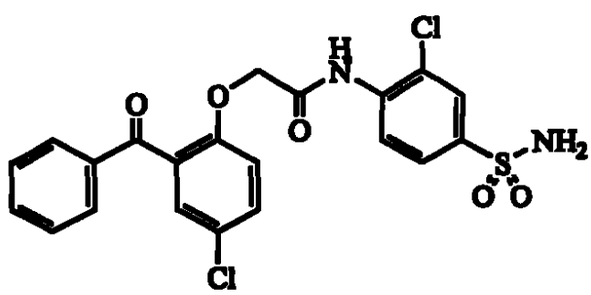
3-Chloro-5-nitroindazole (Lancaster, 5 g, 25 mmol), sodium dithionite (17 6 g, 101 mmol), ethanol (150 mL), and water (50 mL) were combined in a round-bottom flask equipped with a stir bar, reflux condenser, and nitrogen on demand and then refluxed overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting solid was dissolved in ethyl acetate, washed with brine and water The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give **390** as a yellow solid (1 3 g, 31%)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 (s, 2H), 6 55 (s, 1H), 6 8 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 12 7 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 168 (M+H)$^+$ The crude product was used without further purification.

Step B·

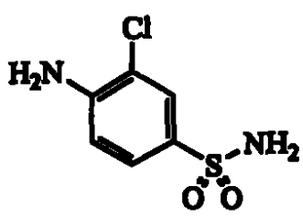
Carboxylic acid 105 (2.25 g, 7 74 mmol), HCA (0 59 mL, 3 88 mmol), THF, PPh_3 (2 03 g, 7 74 mmol) in THF, compound 390 (1 3 g, 7 7 mmol) in THF (45 mL total reaction volume), and pyridine (7 5 mL, 93 mmol) were used as in general procedure XIII The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting solid was suspended in ethanol, methanol, acetone, and water The resulting solid was filtered off and recrystallized from ethyl acetate hexanes. The precipitate was filtered and washed with ether and 7 3 ethyl acetate hexanes to afford 389 as a tan solid (0 87 g, 26%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 35 (d, 1H), 7 415 (s, 1H), 7 43-7 52 (m, 4H), 7 55-7 6 (m, 4H), 7 78 (m, 2H), 7 9 (s, 1H), 9 88 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)

Example 168



391

Step A



392

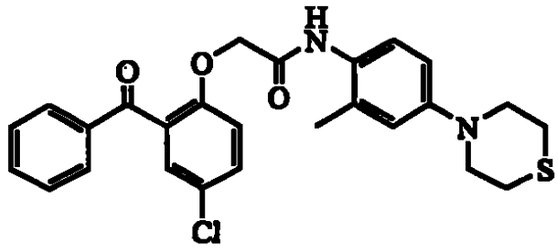
Ammonium hydroxide (40 mL) was added to 3-chloro-4-aminosulfonyl fluoride (Maybridge, 0 5 g, 2.4 mmol) and the mixture was heated to 62 °C for 1 h under nitrogen.

The reaction was cooled to rt and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate The organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give 392 as a white solid (0 394 g, 80%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6 07 (s, 2H), 6 8 (d, 1H), 7 (s, 2H), 7 39 (dd, 1H), 7 55 (d, 1H), MS (ES^-) *m/z* 205 $(M-H)^-$

Step B

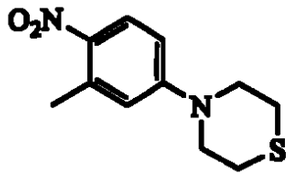
Carboxylic acid 105 (0 54 g, 1 9 mmol), HCA (0 14 mL, 0 92 mmol), THF, PPh_3 (0 49 g, 1 9 mmol) in THF, compound 392 (0 384 g, 1 9 mmol), in THF (40 mL total reaction volume), and pyridine (1 8 mL) were used as in general procedure XIII The reaction mixture was concentrated and the resulting solid was dissolved in ethanol Water was added and the precipitate was filtered and washed with 1 1 ethanol water and ether to afford 391 as a white solid (0.206 g, 23 1%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 43 (s, 2H), 7 47 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (dd, 3H), 7 8 (d, 1H), 8 05 (d, 1H), 9 3 (s, 1H)

Example 169



393

Step A

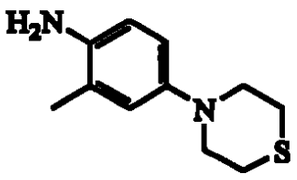


394

5-Fluoro-2-nitrotoluene (Aldrich, 50 6 g, 364 mmol), DMSO (60 mL), and thiomorpholine (37 mL, 368 mmol) were combined and heated to 75°C for 2 h and 100°C for 4h under nitrogen. The reaction was cooled to rt. Ether was added to the mixture and the slurry was stirred vigorously Water was added to the slurry and the resulting solid was filtered

and washed with water and ether, then dissolved in methylene chloride The organics were washed with water, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give 394 as a yellow solid (70 g, 81%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 2 6 (t, 4H), 3 8 (d, 1H), 6 85 (s, 1H), 7 95 (d, 1H) The crude product was used without further purification.

Step B



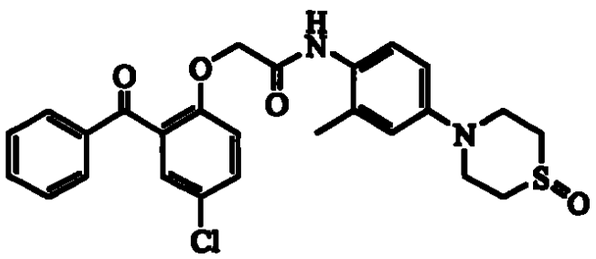
395

Compound 394 (0.29 g, 1.22 mmol), palladium on carbon (0 1 g, 10% w/w), ethanol (7 mL), and THF (7 mL) were used as in general procedure XII using 68 psi of hydrogen to afford 395 as a brown solid (0.252 g, crude material)

Step C·

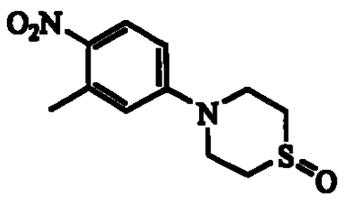
Compound 395 (0.252 g, 1.2 mmol), acetonitrile (12 mL), Et_3N (0.3 mL, 2 1 mmol), and acid chloride 320 (0 38 g, 1.2 mmol) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 7.3 hexanes·ethyl acetate as elutant to afford 393 as an orange solid (0 084 g, 14%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (d, 3H), 2 6 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (t, 2H), 7 59 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H).

Example 170

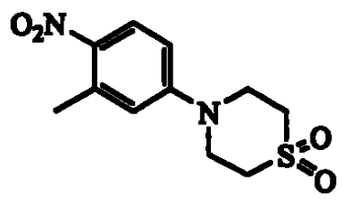


396

Step A



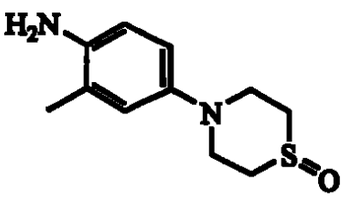
397



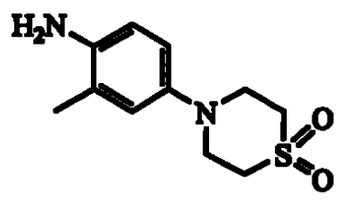
398

3-chloroperoxybenzoic acid (Aldrich, 0 046 g, 2 7 mmol) in methylene chloride was added dropwise to a stirred solution of compound 394 (12 5 g, 52 4 mmol) in methylene chloride (300 mL total volume for reaction) at -20 °C and the mixture was stirred for 1 5 h after which the cooling bath was removed and the reaction was stirred at rt overnight under nitrogen. The mixture was washed with saturated sodium metabisulfite, 2N NaOH, and water The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give a mixture of 397 and 398 as a yellow solid (12 2 g, crude mixture)

Step B



399



400

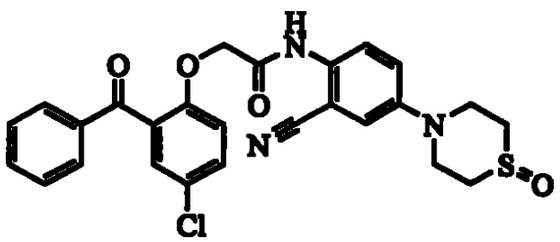
The mixture of 397 and 398 (12.3 g), palladium on carbon (3 7 g, 10% w/w), ethanol (100 mL), THF (30 mL), and methanol (75 mL) were used as in general procedure XII using 60 psi of hydrogen to afford an oil The product was purified on silica gel by flash chromatography using 7 3 hexanes ethyl acetate, 100% ethyl acetate, and 4 1 ethyl acetate methanol as elutants to afford 399 as an orange solid (4.27 g, 39%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 2 68 (d, 2H), 2 87 (t, 2H), 3 15 (dd, 2H), 3 44 (t, 2H), 4 38 (bs, 2H), 6 49 (d, 1H), 6 59 (d, 1H), 6 64 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 225 $(M+H)^+$ and 400 as a tan solid (3 57 g, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 3 08 (m,

4H), 3 42 (m, 4H), 4 42 (bs, 2H), 6 49 (d, 1H), 6 59 (d, 1H), 6 66 (d, 1H), MS (ES^+) *m/z* 241 $(M+H)^+$

Step C:

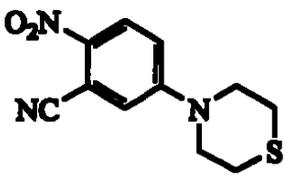
Carboxylic acid **105** (2 02 g, 6 95 mmol), HCA (0 528 mL, 3 48 mmol), THF (20 mL), PPh_3 (1 82 g, 6 95 mmol) in THF (15 mL), sulfoxide **399** (1 56 g, 6 95 mmol) in THF (125 mL total reaction volume), and pyridine (6 75 mL, 83 5 mmol) were used as in general procedure XIII The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo The concentrate was purified by flash chromatography using a gradient between 99 1 and 4 1 methylene chloride methanol as elutant to afford **396** as a yellow foam (1 62 g, 47%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (d, 3H), 2 62 (dd, 2H), 2 86 (t, 2H), 3 5 (dd, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (t, 2H), 7 59 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

Example 171



401

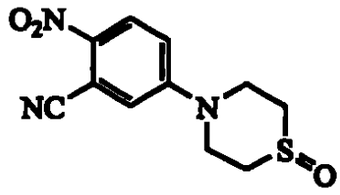
Step A:



402

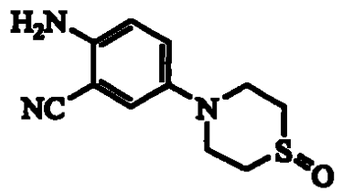
5-Chloro-2-nitrobenzonitrile (Aldrich, 5 g, 27 4 mmol), sodium bicarbonate (4 62 g, 55 mmol), pyridine (40 mL), water (1 mL), and thiomorpholine (5 53 mL, 55 mmol) were used as in general procedure XI to afford **402** as an orange solid (5 19 g, 76%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 62 (m, 4H), 3 9 (m, 4H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 8 1 (d, 1H) The crude product was used without purification.

Step B



403

3-Chloroperoxybenzoic acid (Aldrich, 4 85 g, 17 mmol) in methylene chloride was added to a cooled solution of compound **402** (3 g, 12 mmol) in methylene chloride (100 mL total volume for reaction) at -20°C and the mixture was stirred for 15 min. after which the cooling bath was removed and the mixture was stirred at rt for 4 h under nitrogen. The reaction mixture was washed with saturated sodium metabisulfite, 2N NaOH, and brine The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to afford **403** as a yellow solid (0 59 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 63 (m, 4H), 3 9 (m, 4H), 7.2 (dd, 1H), 7 5 (d, 1H), 8 1 (d, 1H)



404

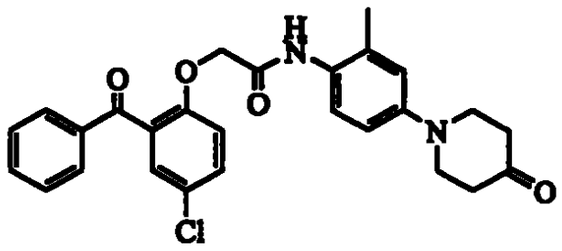
Palladium on carbon (0.23 g, 10% w/w), compound **403** (0 5 g, 1 9 mmol), ethanol (30 mL total reaction volume), THF (20 mL), and methanol (20 mL) were used as in general procedure XII to afford **404** as a green oil (0 41 g, 93%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 68 (d, 2H), 2 9 (t, 2H), 3 3 (d, 2H), 3 55 (t, 2H), 5 6 (bs, 2H), 6 79 (d, 1H), 7 02 (d, 1H), 7 17 (dd, 1H)

Step C

Compound **404** (0 41 g, 1 8 mmol), HCA (0 132 mL, 0 87 mmol), PPh_3 (0 46 g, 1 75 mmol), pyridine (1 7 mL, 21 mmol), THF (25 mL), and carboxylic acid **105** (0 51 g, 1 8 mmol) were used as in general procedure XIII The concentrate was purified by flash

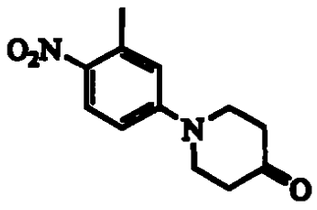
chromatography using 95 5 methylene chloride methanol as elutant, flash chromatography using a gradient between 7 3 hexanes ethyl acetate and 4 1 ethyl acetate-methanol as elutant, TLC prep plate using 9 1 methylene chloride methanol with 0 1% Et_3N as elutant. The concentrate was dissolved in methylene chloride and washed with 2N HCl The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to afford 401 as a tan foam (0 145 g, 16%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 65 (d, 2H), 2.9 (t, 2H), 3 8 (m, 4H), 4 76 (s, 2H), 7.2 – 7 4 (m, 3H), 7 4 – 7 6 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 7 (s, 1H)

Example 172



405

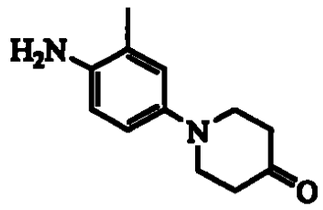
Step A:



406

4-Piperidone monohydrate monohydrochloride salt (Lancaster, 2 73 g, 17 8 mmol) and saturated potassium carbonate (10 mL) were combined in a round-bottom flask and stirred for 10 min. Pyridine (45 mL) and 2-nitro-5-fluorotoluene (Aldrich, 1.41 mL, 9 35 mmol) were added and the reaction was refluxed overnight. The two-phase solution was separated and the organics were concentrated in vacuo The concentrate was dissolved in ethyl acetate and washed with water and brine. The organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to afford 406 as a red oil (0 59 g, 27). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 6 (t, 4H), 3 8 (t, 4H), 7 (d, 2H), 8 (d, 2H), MS (ES^+) *m/z* 235 $(M+H)^+$

Step B

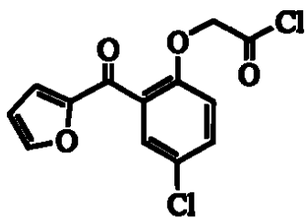


407

Compound **406** (0 57 g, 2 4 mmol), palladium on carbon (0 17 g, 10% w/w), ethanol (25 mL) and THF (25 mL) were used as in general procedure XII using 70 psi hydrogen to afford **407** as a yellow oil (0 5 g, crude material)

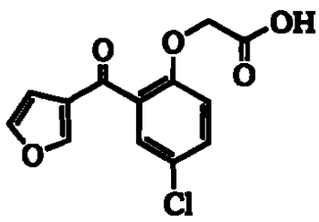
Step C

Compound **407** (0 5 g, 2 1 mmol), HCA (0 16 mL, 1 05 mmol), PPh_3 (0 56 g, 2 1 mmol), pyridine (2 mL, 25 mmol), THF (50 mL), and carboxylic acid **105** (0 62 g, 2 1 mmol) were used as in general procedure XIII The mixture was concentrated in vacuo and purified on by flash chromatography using a gradient between 1 1 hexanes ethyl acetate and 100% ethyl acetate as elutant to afford **405** as a yellow solid (0.32 g, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 (s, 3H), 2 4 (m, 4H), 3 58 (m, 4H), 4 7 (s, 2H), 6 85 (d, 1H), 6 9 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 55 (t, 2H), 7 65 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 8 85 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 478 $(M+H)^+$



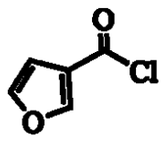
408

Carboxylic acid **115** (1 g, 3 6 mmol), methylene chloride (30 mL), and thionyl chloride (7 6 mL, 104 mmol) were used as in general procedure XV to afford **408** as a purple oil (1 24 g, crude material)



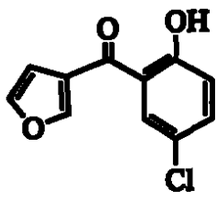
409

Ester 412 (15 92 g, 52 mmol), ethanol (EtOH, 150 mL), water (50 mL), and lithium hydroxide monohydrate (2 71 g, 65 mmol) were used as in general procedure IV to afford 409 as a tan solid (7 47 g, 51 6%) The crude material was used without purification.



410

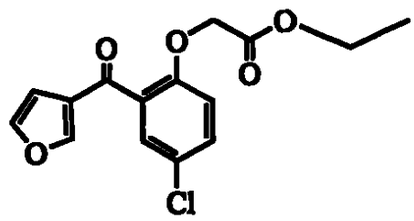
Thionyl chloride (60 mL, 800 mmol) was added portionwise to a solution of 3-furoic acid (11 21 g, 100 mmol) in methylene chloride (100 mL) and the mixture was refluxed for 2 h. The solution was concentrated in vacuo to afford the acid chloride 410 as an oil (13 g, crude material)



411

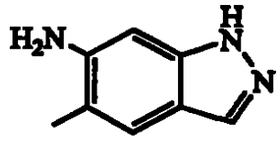
Acid chloride 410 (13 g, 100 mmol), aluminum chloride ($AlCl_3$, 13 6 g, 100 mmol), CH_2Cl_2 (200 mL), and 4-chloroanisole (12 25 mL, 100 mmol) were used as in general procedure III The product was purified by flash chromatography using a 7 3 hexanes methylene chloride and 1 1 hexanes methylene chloride as elutant. The concentrate was triturated between ether and hexanes, filtered, and the resulting solid was washed with hexanes to afford 411 as a yellow crystalline solid (12 3 g, 55%) ^1H NMR

(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6 8 (s, 1H), 6 95 (d, 1H), 7 4 (m, 2H), 7 8 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 10 45 (s, 1H)



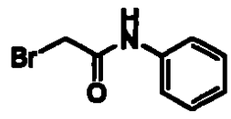
412

Phenol 411 (12 3 g, 55 3 mmol), potassium carbonate (38 21 g, 277 mmol), ethyl bromoacetate (6 4 mL, 57 7 mmol), and acetone (250 mL) were used as in general procedure II to afford 412 as a yellow/orange foam (15 9 g, 93%) MS (ES⁻) *m/z* 279 (M-H)⁻ The crude product was used without purification.



413

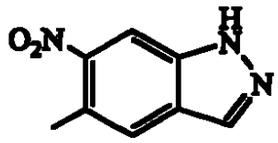
Compound 415 (0 4 g, 2.3 mmol), palladium on carbon (0 12 g, 10% w/w), and ethanol (50 mL) were used as in general procedure XII using 60 psi of hydrogen to afford 413 as a tan solid (0 35 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 05 (s, 3H), 4 96 (bs, 2H), 6 56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7 63 (s, 1H), 12 16 (s, 1H), MS (ES⁻) *m/z* 148 (M-H)⁻



414

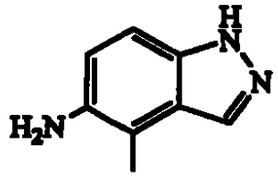
Potassium nitrate (10 13 mL, 100 mmol) in concentrated sulfuric acid (50 mL) was added dropwise to a stirred solution of concentrated sulfuric acid (50 mL) and 2,4-dimethylaniline (Aldrich, 4 94 g, 40 8 mmol) at 0 °C The reaction was stirred for 3 h. The mixture was poured into ice water (1800 mL) and extracted with ethyl acetate The organics were separated and concentrated in vacuo to afford 414 as an orange solid (2 98

g, 44%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 02 (s, 3H), 2 3 (s, 3H), 7 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)



415

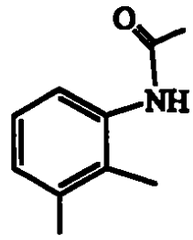
Sodium nitrite (0 67 g, 9 7 mmol) in water (4 mL) was added dropwise to a stirred solution of compound 414 (1 6 g, 9 6 mmol) and glacial acetic acid (250 mL) at 0 °C The reaction was stirred for 15 min. at 0 °C, and rt for 3 h. The reaction was stored for 9 d. The mixture was concentrated in vacuo The concentrate was triturated with water and the resulting slurry was stirred for 1 h. The slurry was filtered and washed with water The solid was dissolved in methylene chloride and washed with water The organics were separated and further purified by flash chromatography using 9 1 hexanes ethyl acetate and 1 1 hexanes ethyl acetate to afford 415 as a red solid (0.4 g, 19%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.5 (s, 3H), 7 82 (s, 1H), 8 17 (d, 2H), 13 53 (bs, 1H)



416

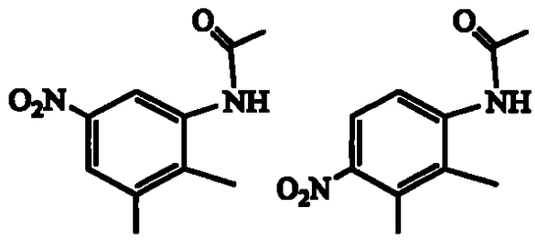
Compound 420 (1 07 g, 6 mmol), palladium on carbon (0 33 g, 10% w/w), ethanol (30 mL) and THF (20 mL) were used as in general procedure XII using 80 psi of hydrogen to afford 416 as a brown solid (0 53 g, 60%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.25 (s,

3H), 4 5 (s, 2H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 85 (s, 1H), 12 55 (bs, 1H) MS (ES$^-$) *m/z* 148 $(M-H)^-$



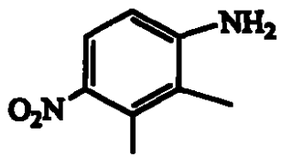
417

Acetic anhydride (25 mL, 265 mmol) was added to a stirred solution of 2,3-dimethylaniline (Aldrich, 31 2 g, 257 mmol) and toluene (50 mL) under nitrogen. The resulting solid was filtered and washed with hexanes and ether to afford 417 as a white solid (40 59 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 06 (d, 6H), 2 26 (s, 3H), 7 05 (m, 2H), 7 15 (d, 1H), 9 35 (bs, 1H).



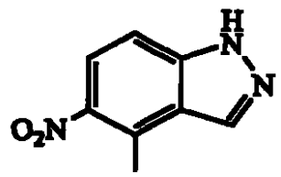
418

Potassium nitrate (6 2 g, 61 mmol) in concentrated sulfuric acid (75 mL) was added dropwise over 1 h to a cooled, stirred solution of concentrated sulfuric acid (50 mL) and compound 417 (10 g, 61 mmol) at -17 °C The cooling bath was removed and the reaction was stirred at 0 °C for 1 h. The solution was poured into ice water (2000 mL) and stirred vigorously The solution was extracted with methylene chloride. The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to afford a solid The solid was purified by flash chromatography using a gradient between 7 3 hexanes ethyl acetate and ethyl acetate as eluant to afford 418 as a yellow solid (4 24g, 33%) MS (ES$^-$) *m/z* 201 (M-H) Compound **418** was used as a mixture without purification



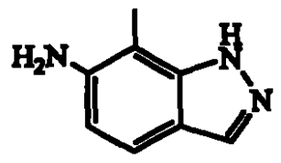
419

Compound 418 (4.24 g, 20 4 mmol) was added portionwise to a stirred solution of potassium hydroxide (1.2 g, 21 mmol), water (50 mL), and ethanol (200 mL) and the mixture was refluxed for 1 h. Water (50 mL) was added to the reaction dropwise and the resulting solution was cooled to rt. A precipitate was filtered and washed with water and ether The filtrate was extracted with ether and the organics were combined, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to give 419 as a yellow solid (2 02 g, 60%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6 12 (bs, 2H), 6 5 (d, 1H), 7 6 (d, 1H).



420

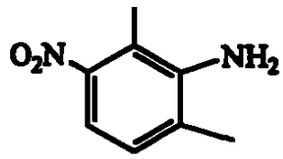
Sodium nitrite (0 42 g, 6 mmol) in water was added dropwise to a stirred solution of compound 419 (1 g, 6 mmol) and glacial acetic acid (50 mL) at 0°C and stirred for 1 h. The reaction was stored for 2 d at rt. The mixture was concentrated in vacuo and the concentrate was triturated with water The resulting solid was filtered and washed with water to afford 420 as a tan solid (2 07 g, crude material). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 8 (s, 3H), 7 5 (d, 1H), 7 95 (d, 1H), 8 45 (s, 1H), 13 6 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 176 (M-H)$^-$



421

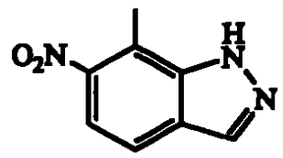
Compound 423 (2 69 g, 15 2 mmol), palladium on carbon (0 8 g, 10% w/w), ethanol (100 mL), and THF (20 mL) were used as in general procedure XII using 60 psi of hydrogen to

afford 421 as a tan solid (1 43 g, 63 8%) The crude material was used without purification.



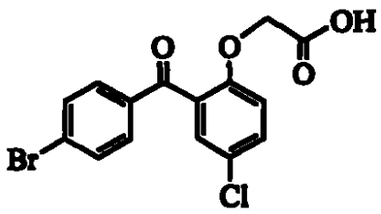
422

Potassium nitrate (10 13 mL, 100 mmol) in concentrated sulfuric acid (50 mL) was added dropwise to a stirred solution of concentrated sulfuric acid (50 mL) and 2,6-dimethylaniline (Aldrich, 12 32 g, 100 mmol) at -10 °C and stirred for 1 h. The mixture was poured into ice water and extracted with ethyl acetate The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo to afford 422 as an orange solid (5 63 g, 34%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 05 (d, 6H), 5 4 (bs, 2H), 6 9 (d, 1H), 6 96 (d, 2H) The crude material was used without purification.



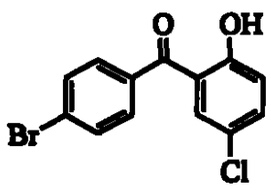
423

Sodium nitrite (2 34 g, 34 mmol) in water (10 mL) was added dropwise to a stirred solution of compound 422 (5 63 g, 34 mmol) and glacial acetic acid (500 mL) at 0°C and stirred for 15 min. The cooling bath was removed and the reaction was stored at rt for 6 d The mixture was concentrated in vacuo and the concentrate was triturated with water The resulting solid was filtered and recrystallized from methanol to give 423 as a red solid (2 69 g, 45%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 73 (s, 3H), 3 15 (s, 3H), 7 64 (d, 1H), 7 9 (d, 1H), 8 24 (s, 1H), 13 85 (bs, 1H) MS (ES$^-$) *m/z* 176 (M-H)$^-$ The crude material was used without purification.



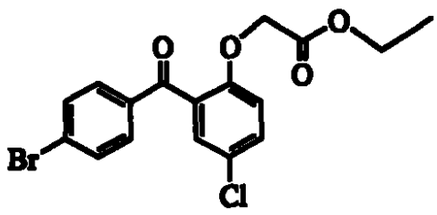
424

Ester 426 (16 72 g, 42 mmol), ethanol (EtOH, 200 mL), water (50 mL), and lithium hydroxide monohydrate (2 21 g, 52 mmol) were used as in general procedure III to afford 424 as an off-white solid (10 71 g, 69%) The crude material was used without purification.



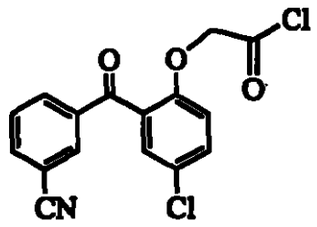
425

4-Bromobenzoyl chloride (8 73 g, 40 mmol), aluminum chloride ($AlCl_3$, 5 3 g, 40 mmol), CH_2Cl_2 (125 mL), and 4-chloroanisole (4 87 mL, 40 mmol) were used as in general procedure I to afford 425 as a yellow solid (14.27 g, crude material)



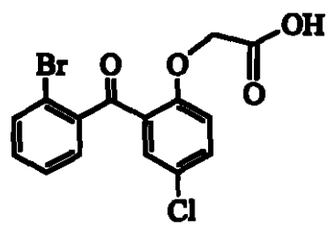
426

Compound 425 (14 27 g, 65 mmol), potassium carbonate (45 g, 325 mmol), ethyl bromoacetate (7 57 mL, 68 mmol), and acetone (250 mL) were used as in general procedure II to afford 426 as a tan solid (16 72 g, 65%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 6(s, 2H), 7 07 (d, 1H), 7 4 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7 64 (m, 4H), 13 04 (bs, 1H). The crude material was used without purification.



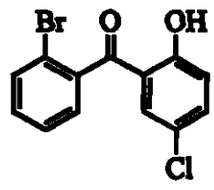
427

Carboxylic acid 129 (1 5 g, 4 8 mmol), methylene chloride (30 mL), and thionyl chloride(10 mL, 137 mmol) were used as in general procedure XV to afford 427 as an off-white, sticky solid (1 58 g, crude material)



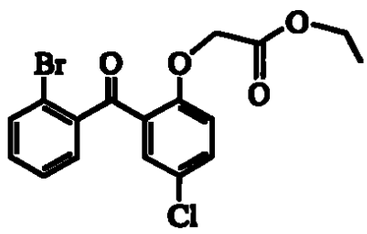
428

Ester 430 (17 24 g, 43 mmol), ethanol (200 mL), water (50 mL), and lithium hydroxide monohydrate (2 27 g, 54 mmol) were used as in general procedure III to afford 123 as a white solid (6 53 g, 41%)



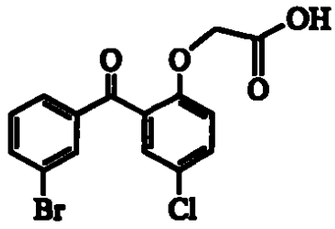
429

2-Bromobenzoyl chloride (10 g, 46 mmol), aluminum chloride ($AlCl_3$, 6 2 g, 46 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), and 4-chloroanisole (5 6 mL, 46 mmol) were used as in general procedure I to afford 429 as a tan solid (13 76 g, crude material)



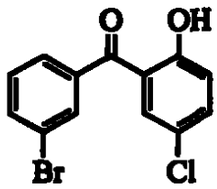
430

Compound 429 (13 76 g, 44 mmol), potassium carbonate (30 52 g, 221 mmol), ethyl bromoacetate (5 14 mL, 46 mmol), and acetone (250 mL) were used as in general procedure II to afford 430 as a yellow solid (17 24 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 5 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 4 (s, 4H), 7 48 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 7 65 (d, 1H), 12 95 (bs, 1H)



431

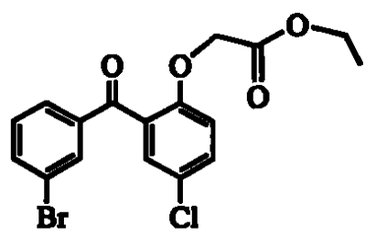
Ester 433 (17 24 g, 43 mmol), ethanol (EtOH, 200 mL), water (50 mL), and lithium hydroxide monohydrate (2.27 g, 54 mmol) were used as in general procedure III to afford 431 as a white solid (6 53 g, 41%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 65 (s, 2H), 7 08 (d, 1H), 7 42 (m, 2H), 7 54 (dd, 1H), 7 71 (d, 1H), 7 83 (dd, 2H), 13 00 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 371 $(M+H)^+$ The crude material was used without purification.



432

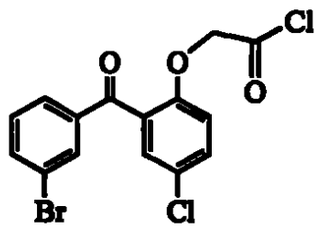
3-Bromobenzoyl chloride (24 11 g, 110 mmol), aluminum chloride ($AlCl_3$, 15 g, 113 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), and 4-chloroanisole (13 46 mL, 110 mmol) were used as in

general procedure I to afford, after triturating the concentrate with hexanes and filtering, 432 as a green solid (25 57 g, 75%) The crude material was used without purification



433

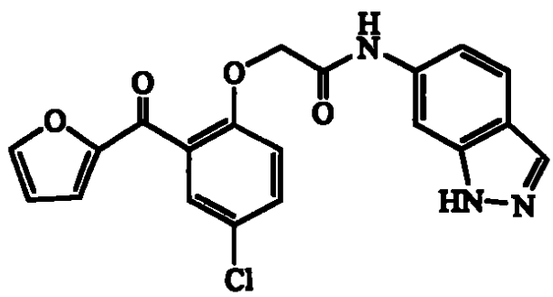
Compound 432 (9 08 g, 29 mmol), potassium carbonate (20 14 g, 146 mmol), ethyl bromoacetate (3 39 mL, 31 mmol), and acetone (200 mL) were used as in general procedure II to afford 433 as a red/brown oil (12 68 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 12 (t, 3H), 4 06 (q, 2H), 4 75 (s, 2H), 7 11 (d, 1H), 7 44 (t, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 69 (d, 1H), 7 83 (d, 2H), MS (ES$^+$) *m/z* 398 (M+H)$^+$



434

Carboxylic acid 431 (3 g, 8 1 mmol), methylene chloride (25 mL), and thionyl chloride(11 84 mL, 1 62 mmol) were used as in general procedure XV to afford 434 as a light brown oil (2 96 g, 94%) The crude material was used without purification

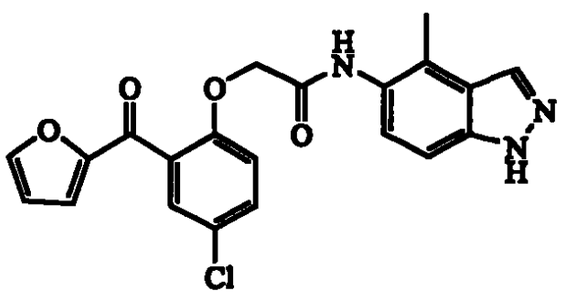
Example 173



435

Compound 115 (0 28 g, 1 mmol), HCA (0 08 mL, 0 5 mmol), THF (50 mL total reaction volume), PPh_3 (0 26 g, 1 mmol) in THF, and 6-aminoindazole (0 13 g, 1 mmol) in THF were used as in general procedure XIII The product was purified by flash chromatography using a gradient between 1 1 hexanes ethyl acetate and 100% ethyl acetate to afford 435 as an orange oil (0 042 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 7 05 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7 35 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 7 65 (d, 1H), 7 94 (s, 1H), 8 07 (s, 2H), 10 06 (s, 1H), 12 89 (s, 1H)

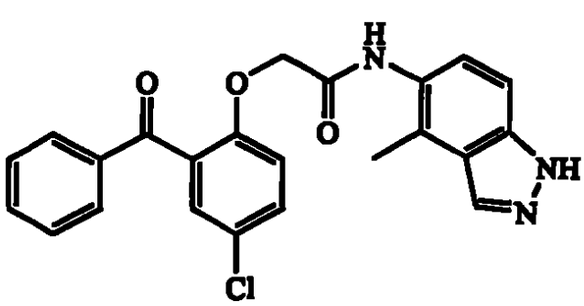
Example 174



436

Compound 115 (0 19g, 0 68 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (1 mL), 416 (0 1 g, 0 68 mmol) in DMF, EDAC (0 13 g, 0 69 mmol) in DMF (5 mL total reaction volume), and Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 1 1 and 7 3 ethyl acetate hexanes to afford 436 as an off-white solid (0 126 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 25 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 6 7 (s, 1H), 7 18-7 35 (m, 4H), 7 5 (s, 1H), 7 6 (d, 1H), 8 05 (dd, 2H), 9 35 (s, 1H), 13 (s, 1H)

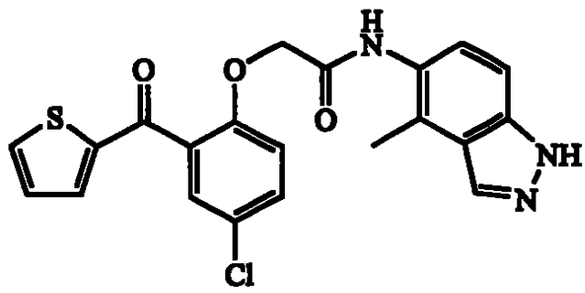
Example 175



437

Compound 416 (0 1 g, 0 68 mmol), NEt_3 (0 14 mL, 0 71 mmol), acetonitrile (5 mL total reaction volume), and acid chloride 1 (0 53 g, 1 7 mmol) in acetonitrile were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 1 1 hexanes ethyl acetate to afford 437 as an off-white solid (0 095 g, 33%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 28 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (t, 2H), 7 55 (dd, 3H), 7 65 (t, 2H), 7 82 (d, 2H), 8 13 (s, 1H), 9 18 (s, 1H), 13 04 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$

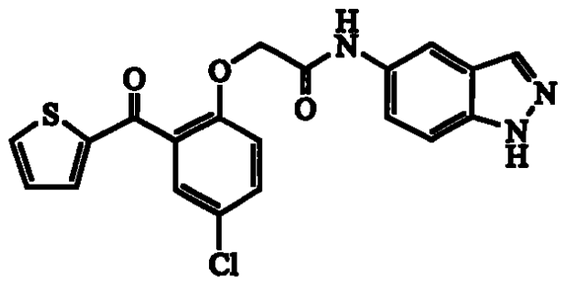
Example 176



438

Compound 112 (0 20g, 0 67 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (2 mL), compound 416 (0 1 g, 0 68 mmol) in DMF (3 mL), EDAC (0 13 g, 0 69 mmol), and Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 7 3 ethyl acetate hexanes and 100% ethyl acetate to afford 438 as an off-white solid (0 192 g, 67%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 3 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 2-7 35 (m, 4H), 7 55 (s, 1H), 7 65 (d, 1H), 7 7 (s, 1H), 8 15 (s, 2H), 9 38 (s, 1H), 13 05 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 424 $(M-H)^-$

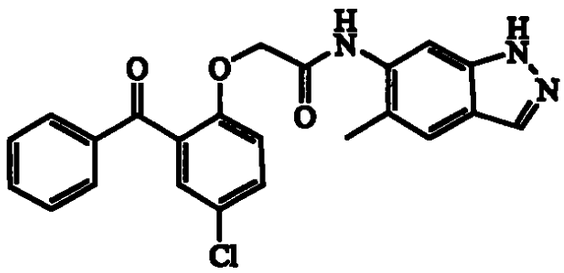
Example 177



439

Compound 112 (0 20g, 0 67 mmol), HOBt (0 09 g, 0 68 mmol), DMF (2 mL), 5-aminoindazole (Aldrich, 0 09 g, 0 68 mmol) in DMF (3 mL), EDAC (0 13 g, 0 69 mmol), and Et_3N (0 19 mL, 1 36 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 1 1 ethyl acetate hexanes as elutant and further purified by dissolving in ethyl acetate, washing with water, drying organics over $MgSO_4$ and concentrating in vacuo to afford 439 as an off-white solid (0 071 g, 26%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7.2 (d, 2H), 7 35 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 55 (d, 1H), 7 65 (s, 1H), 8 (t, 3H), 9 85 (s, 1H), 13 (s, 1H)

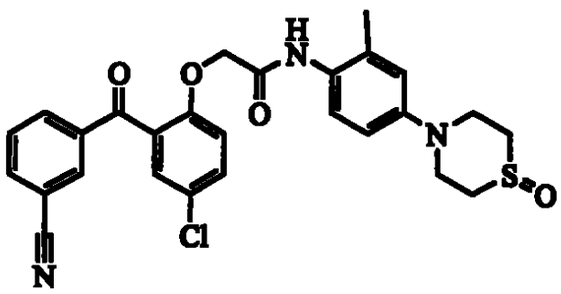
Example 178



440

Compound 413 (0 1 g, 0 68 mmol), NEt_3 (0 19 mL, 2 6 mmol), acetonitrile (30 mL), and acid chloride 320 (0.21 g, 0 68 mmol) in acetonitrile (10 mL) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 7 3 hexanes.ethyl acetate then 1 1 hexanes ethyl acetate as elutant, and a TLC prep plate eluted with 1 1 hexanes ethyl acetate to afford 440 as an off-white solid (0 019 g, 6 7%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.28 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7 15 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.49 (m, 3H), 7 64 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 8 1 (s, 1H), 9 18 (s, 1H), 13 (bs, 1H), MS (ES^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$

Example 179

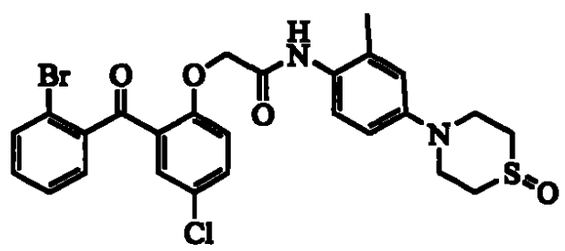


441

1611
1645

Compound 399 (1.2 g, 5 4 mmol) in acetonitrile (45 mL total reaction volume),acid chloride 427 (1 22 g, 3 65 mmol) in acetonitrile, and NEt_3 (0 71 mL, 5 1 mmol) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 95 5 methylene chloride methanol as elutant to afford 441 as an off-white solid (0 59 g, 31%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 97 (s, 3H), 2 6 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (d, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 06 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 48 (s, 1H), 7 65 (t, 2H), 8 05 (bs, 2H), 8 15 (s, 1H), 8 96 (s, 1H)

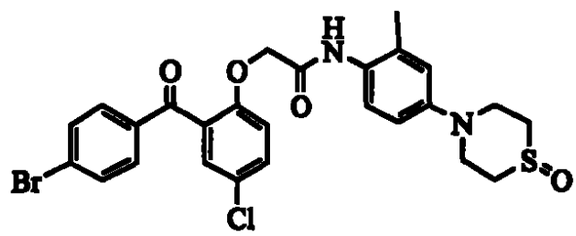
Example 180



442

Compound 428 (0 443 g, 1 2 mmol), HOBt (0 16 g, 1 2 mmol), DMF, compound 399 (0 40 g, 1 8 mmol) in DMF (15 mL total reaction volume), EDAC (0.23 g, 1.2 mmol), and Et_3N (0 34 mL, 2.4 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 98 2 methylene chloride methanol as elutant to afford 442 as an off-white foam (0 154 g, 22%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 07 (s, 3H), 2 6 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 78 (d, 1H), 6 84 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7 38 (t, 1H), 7 42 (d, 2H), 7 5 (t, 1H), 7 65 (m, 2H), 8 8 (s, 1H)

Example 181

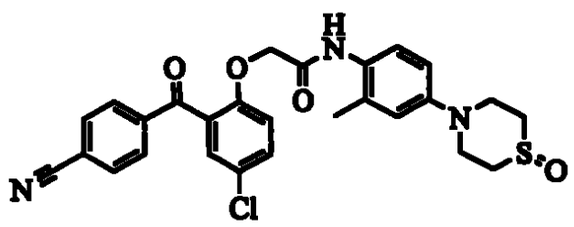


443

Compound 424 (0 443 g, 1.2 mmol), HOBt (0 16 g, 1.2 mmol), DMF, compound 399 (0 40 g, 1 8 mmol) in DMF (15 mL total reaction volume), EDAC (0 23 g, 1.2 mmol), and

Et_3N (0 34 mL, 2 4 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 98 2 methylene chloride methanol as elutant to afford 443 as a pale yellow foam (0 105 g, 15%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 06 (s, 3H), 2 75 (d, 2H), 2 95 (t, 2H), 3 6 (d, 2H), 3 8 (t, 2H), 4 77 (s, 2H), 6 88 (d, 1H), 6 92 (s, 1H), 7 15 (d, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 55 (d, 1H), 7 72 (d, 2H), 7 78 (s, 4H), 8 97 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 574 (M-H)$^-$

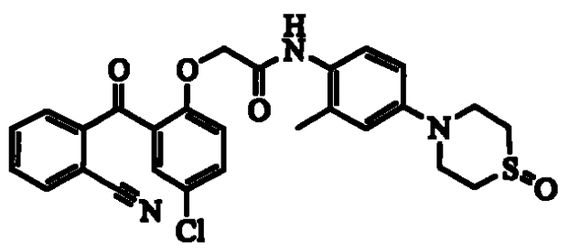
Example 182



444

Copper cyanide (0 029 g, 0 33 mmol) was added to a solution of compound 443 (0 093 g, 0 16 mmol) in DMSO (5 mL) and the reaction was heated to 160°C and stirred overnight The mixture was cooled and water was added to it. The resulting solid was filtered and washed with ethyl acetate. The filtrate was separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 hexanes ethyl acetate and ethyl acetate as the elutant to afford 444 as an orange foam (0 012 g, 14%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 64 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 02 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 5 (s, 1H), 7 63 (d, 2H), 7 9 (m, 4H), 8 88 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 521 (M-H)$^-$

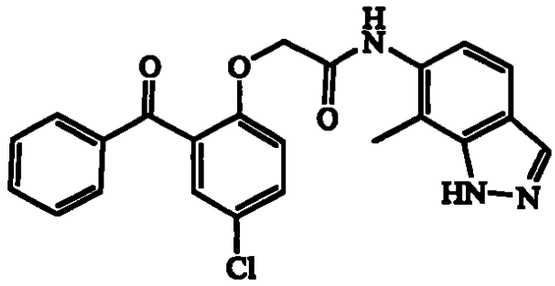
Example 183



445

Copper cyanide (0 037 g, 0 42 mmol) was added to a solution of compound 442 (0 120 g, 0 21 mmol) in DMSO (5 mL) and the reaction was heated to 160 °C and stirred overnight. The mixture was cooled and water was added to it The resulting solid was filtered and washed with ethyl acetate The filtrate was separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was purified by flash chromatography using a gradient between 9 1 hexanes ethyl acetate and ethyl acetate as the elutant to afford 445 as an orange foam (0 012 g, 11%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 2 62 (d, 2H), 2 86 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 62 (s, 2H), 6 75 (d, 1H), 6 82 (s, 1H), 7 05 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 55 (d, 1H), 7 7 (m, 4H), 7 98 (d, 1H), 8 97 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 521 (M-H)

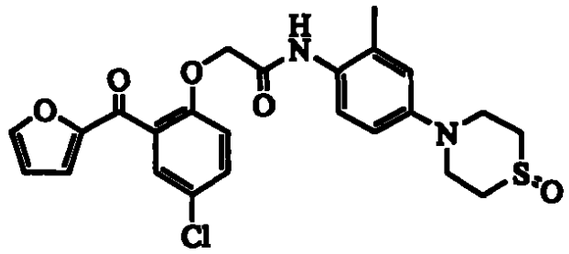
Example 184



446

Carboxylic acid 105 (0 296 g, 1 2 mmol), HOBt (0 136 g, 1 02 mmol), DMF, compound 421 (0.296 g, 1 02 mmol) in DMF (10 mL total reaction volume), EDAC (0 193 g, 1 02 mmol), and Et_3N (0 284 mL, 2 04 mmol) were used as in general procedure IV The product was purified by flash chromatography using 1 1 ethyl acetate hexanes as elutant. The concentrate was dissolved in methylene chloride, washed with 10% potassium carbonate The organics were separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The resulting solid was triturated with ethyl acetate and filtered to afford 446 as an off-white solid (0 0081 g, 2%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 4 74 (s, 2H), 6 95 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7 45 (m, 4H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 7 98 (s, 1H), 9 25 (s, 1H) 13 05 (bs, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 420 (M+H)$^+$

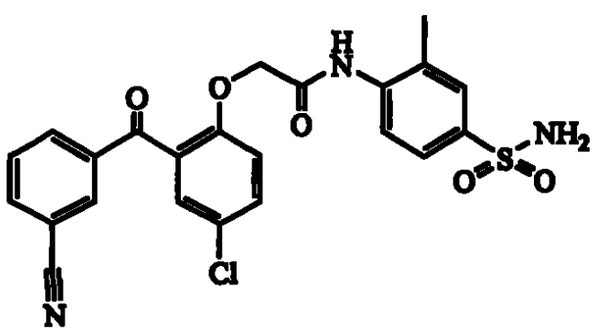
Example 185



447

Compound 399 (0 314 g, 1 4 mmol) in acetonitrile (10 mL total reaction volume), acid chloride 408 (0 3 g, 1 mmol) in acetonitrile, and NEt_3 (0.24 mL, 1 7 mmol) were used as in general procedure X The product was dissolved in methylene chloride and washed with saturated potassium carbonate and water then purified by flash chromatography using 95 5 methylene chloride methanol as elutant to afford 447 as an off-white foam (0.305 g, 63%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 03 (s, 3H), 2 63 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 74 (s, 2H), 6 71 (d, 1H), 6 78 (d, 1H), 6 84 (s, 1H), 7 18 (m, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 59 (dd, 1H), 8 06 (s, 1H), 9 02 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 487 $(M+H)^+$

Example 187

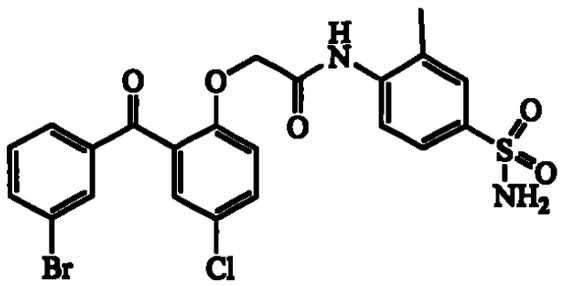


448

Compound 466 (0 15 g, 0 8 mmol) in acetonitrile (10 mL total reaction volume), acid chloride 427 (0.2 g, 0 6 mmol) in acetonitrile, and NEt_3 (0 112 mL, 0 8 mmol) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 95 5 methylene chloride methanol as elutant and TLC prep plate eluted twice with 98.2 methylene chloride methanol to afford 448 as an off-white solid (0 104 g, 36%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 14 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7.22 (m, 3H), 7 49 (d, 1H), 7 61 (m, 3H), 7 68 (t, 1H), 8 06 (d, 2H), 8 17 (s, 1H), 9 39 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 482 $(M-H)^-$

1613
1615

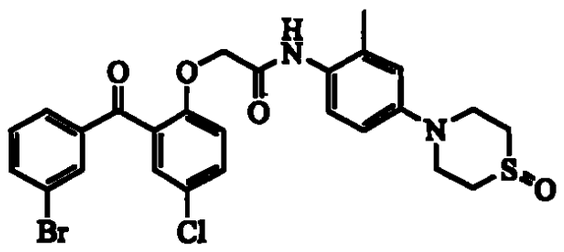
Example 187



449

Compound 466 (0 141 g, 0 757 mmol), NEt_3 (0 106 mL, 0 761 mmol), acetonitrile (20 mL total reaction volume), and acid chloride 434 (0.203 g, 0 523 mmol) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 98 2 methylene chloride methanol as elutant to afford 449 as an off-white solid (0 038 g, 14%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 14 (s, 3H), 4 77 (s, 2H), 7 22 (m, 3H), 7.45 (dd, 2H), 7 6 (m, 4H), 7 72 (d, 1H), 7 82 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 9 3 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 536 (M-H)$^-$

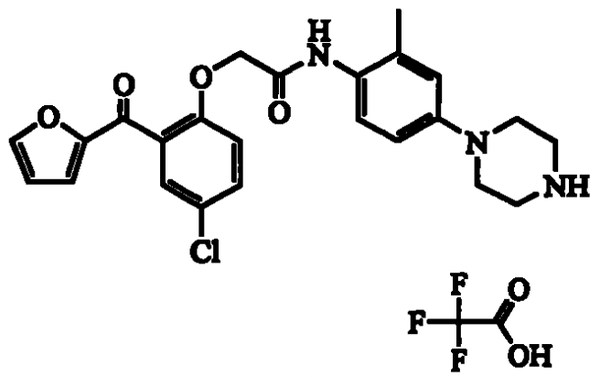
Example 188



450

Compound 399 (1 43 g, 6 37 mmol), NEt_3 (0 888 mL, 6 37 mmol), acetonitrile (50 mL total reaction volume), and acid chloride 434 (1 68 g, 4 64 mmol) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 98 2 methylene chloride methanol as elutant to afford 450 as an beige solid (1 3 g, 52%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 98 (s, 3H), 2 62 (d, 2H), 2 85 (t, 2H), 3 5 (d, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 82 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 46 (d, 1H), 7 62 (dd, 1H), 7 7 (d, 1H), 7 81 (d, 1H), 7 88 (s, 1H), 8 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 574 (M-H)

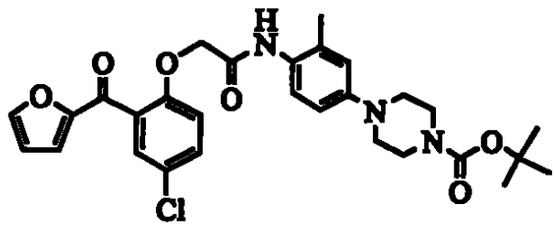
Example 189



451

Trifluoroacetic acid (TFA, 5 mL, 65 mmol) was added to a solution of compound 452 (0 095 g, 0 17 mmol) in acetonitrile (10 mL) and stirred at rt under nitrogen overnight. Carbon tetrachloride was added to the reaction mixture and the resulting solution was concentrated in vacuo to azeotrope off the TFA. This procedure was repeated multiple times The product was purified by flash chromatography using 1 1 hexanes·ethyl acetate as elutant to afford 451 as a red/orange solid (0 012 g, 16%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 04 (s, 3H), 3 15 (s, 4H), 3.21 (d, 4H), 4 75 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6 8 (s, 1H), 7.2 (dd, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 8 06 (s, 2H), 8 19 (bs, 1H), 9 05 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 454 $(M+H)^+$

Example 190

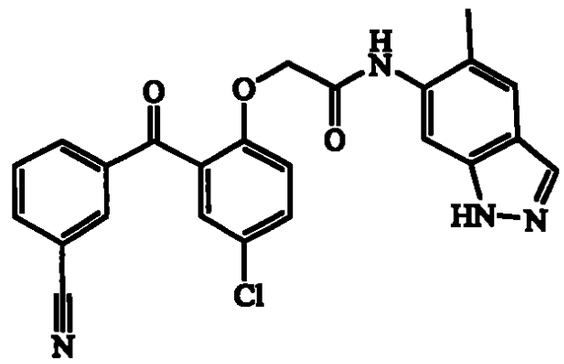


452

Compound 367 (0 409 g, 1 4 mmol) in acetonitrile (5 mL total reaction volume), acid chloride 408 (0 3 g, 1 mmol) in acetonitrile, and NEt_3 (0.24 mL, 1 7 mmol) were used as in general procedure X The product was purified by flash chromatography using 99 1 methylene chloride methanol as elutant to afford 452 as a brown, viscous oil (0.202 g, 36%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 38 (s, 9H), 2 02 (s, 3H), 3 01 (d, 4H), 3 4 (d,

4H), 4,74 (s, 2H), 6 72 (d, 2H), 6 77 (s, 1H), 7 19 (t, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 3H), 7 57 (dd, 1H), 8 05 (s, 1H), 9 01 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 553 (M-H)

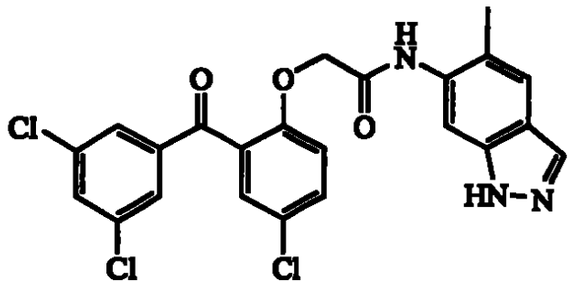
Example 191



453

Compound 413 (0 072 g, 0 49 mmol) in acetonitrile (10 mL total reaction volume), acid chloride 427 (0 163 g, 0 49 mmol) in acetonitrile, and NEt_3 (0 1 mL, 0 72 mmol) were used as in general procedure X. The product was purified by flash chromatography using 98.2 methylene chloride methanol as elutant to afford 453 as an off-white solid (0 013 g, 6%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 16 (s, 3H), 4 77 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7 5 (s, 2H), 7 65 (m, 3H), 7 89 (s, 1H), 8 08 (d, 2H), 8 16 (s, 1H), 9 03 (s, 1H), 12 84 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 443 (M-H)$^-$.

Example 192

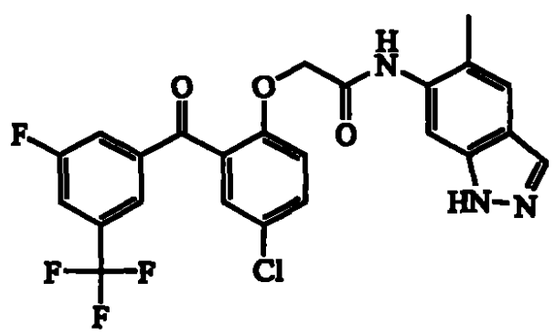


454

Carboxylic acid 76 (O 2 g, 0 55 mmol), methylene chloride (CH_2Cl_2, 3 mL), DMF (4 drops), oxalyl chloride (0 13 mL, 1 49 mmol) were used as in general procedure V The resulting acid chloride was added to a solution of the amine 413 (0 081 g, 0 55 mmol), acetone (5 mL), sodium bicarbonate (0 42 g, 5 mmol), and water (0 5 mL) as used in

general procedure VI The solution was heated to 40°C for 1 h, after which time water (25 mL) was added to the reaction mixture and the resulting suspension was filtered. The solids were washed with ether to afford 454 as a gray solid (0 045 g, 17%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 56 (s, 2H), 7 7 (d, 1H), 7 77 (s, 3H), 7 9 (s, 2H), 9 2 (s, 1H), 12 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 486 (M-H)$^-$

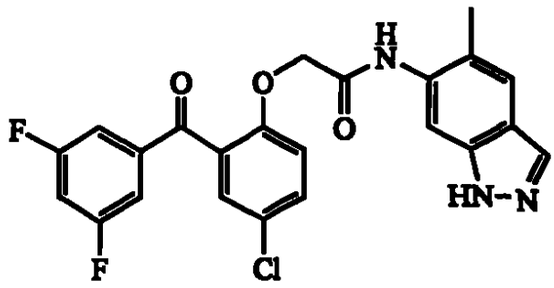
Example 193



455

Carboxylic acid 71 (0.2 g, 0 53 mmol), methylene chloride (3 mL), DMF (4 drops), oxalyl chloride (0 123 mL, 1 41 mmol) were used as in general procedure V The resulting acid chloride was then added to a solution of the amine 103 (0 078 g, 0 53 mmol), acetone (5 mL), sodium bicarbonate (0 4 g, 4 76 mmol), and water (0 5 mL) as used in general procedure VI The reaction mixturewas heated to 40°C for 1 h, after which time water (25 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was filtered. The solids were washed with ether to afford 455 as a gray solid (0 048 g, 18%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 13 (s, 3H), 4 78 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 65 (d, 2H), 7 88 (s, 3H), 7 98 (d, 1H), 9 15 (bs, 1H), 12 8 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 504 (M-H)$^-$

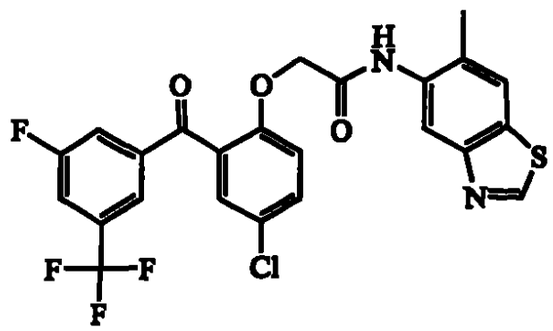
Example 194



456

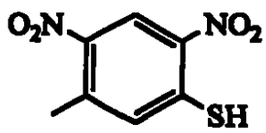
Carboxylic acid 49 (0 2 g, 0 6 mmol), methylene chloride (3 mL), DMF (4 drops), oxalyl chloride (0 16 mL, 1 8 mmol) were used as in general procedure V The resulting acid chloride was then added to a solution of the amine 413 (0 09 g, 0 61 mmol), acetone (10 mL), sodium bicarbonate (0 453 g, 5 4 mmol), and water (0 5 mL) as used in general procedure VI The reaction mixture was heated to 40 °C for 1 h, after which time water (25 mL) was added to the reaction mixture and the resulting suspension was filtered. The solids were washed with ether to give a gray solid. The product was purified by filtering through a silica gel plug eluded with 9 1 hexanes ethyl acetate Hexanes were added to the filtrate until a solid formed. The solid was filtered to afford 456 as a white solid (0 034 g, 12%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 4 85 (s, 2H), 7 3 (d, 1H), 7 5 (d, 2H), 7 56 (d, 2H), 7 62(d, 1H), 7 7 (d, 1H), 7 77 (s, 1H), 7 95 (s, 1H), 9 19 (s, 1H), 12 9 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 454 (M-H)$^-$

Example 195



457

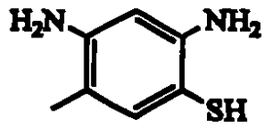
Step A



458

Sodium sulfide nonahydrate (3 19 g, 13 3 mmol) was added to a solution of 5-fluoro-2,4-dinitrotoluene (Maybridge, 2 47 g, 12 3 mmol) in DMF (20 mL) and the resulting mixture was stirred overnight under nitrogen. Water was added to the reaction and the solution was acidified to pH 2 The suspension was filtered and the solids were washed with 1N HCl to afford 458 as a yellow/orange solid (4 73 g, crude material) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 46 (s, 3H), 7 89 (s, 1H) 8 7 (s, 1H)

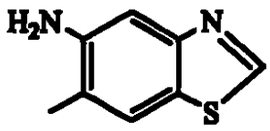
Step B



459

Compound 458 (2 64 g, 12 3 mmol), palladium on carbon (2 g, 10% w/w), ethanol (200 mL) and THF (100 mL) were used as in general procedure XII to afford 459 as a yellow solid (0.35 g, 18%) The crude material was used without purification.

Step C·



460

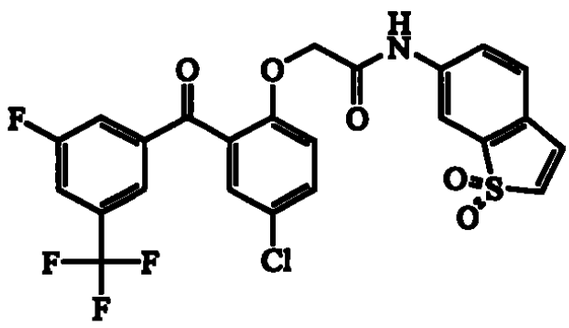
Formic acid (96%, 20 mL) was added to compound 459 in a round-bottom flask equipped with a stir bar, reflux condenser, and nitrogen on demand. The mixture was refluxed overnight. The mixture was poured into 2N NaOH (200 mL) and the pH was adjusted to 10 The mixture was extracted with ether, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo

to give an oil The product was purified by flash chromatography using a gradient between 1 1 hexanes ethyl acetate and ethyl acetate as elutant to afford 460 as a white solid (0 03g, 8%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 5 09 (bs, 2H), 7 28 (s, 1H), 7 66 (s, 1H), 9 1 (s, 1H), MS (ES$^+$) *m/z* 165 $(M+H)^+$

Step D

Carboxylic acid 71 (0 091 g, 0 24 mmol), methylene chloride (3 mL), DMF (4 drops), oxalyl chloride (0 057 mL, 0 65 mmol) were used as in general procedure V The resulting acid chloride was then added to a solution of the amine 460 (0 03 g, 0 18 mmol), acetone (5 mL), sodium bicarbonate (0 18 g, 2 1 mmol), and water (0 5 mL) as used in general procedure VI The mixture was filtered and the solids were washed with water, ether, and ethyl acetate to afford 457 as an off-white solid (0 064 g, 67%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 18 (s, 3H), 4 79 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7 54 (d, 1H), 7 65 (dd, 1H), 7 88 (d, 2H), 7 95 (s, 1H), 7 98 (d, 1H), 8 06 (s, 1H), 9 27 (s, 1H), 9 38 (bs, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 521 $(M-H)^-$

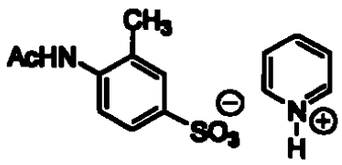
Example 196



461

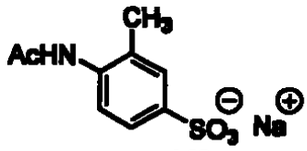
Carboxylic acid 71 (0 091 g, 0.24 mmol), methylene chloride (3 mL), DMF (4 drops), oxalyl chloride (0 057 mL, 0 65 mmol) were used as in general procedure V and added to a solution of 6-amino-1,1-dioxobenzo(b)thiophene (Maybridge, 0 044 g, 0 24 mmol), acetone (10 mL), sodium bicarbonate (0 184 g, 2.2 mmol), and water (1 mL) as used in general procedure VI The product was purified by filtering through a silica pad eluted with methylene chloride The organics were washed with saturated sodium bicarbonate, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo The product was further purified by flash

chromatography using 9 1 methylene chloride-methanol as elutant to afford 461 as a yellow solid (0 013 g, 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 75 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7 5 (d, 1H), 7 54-7 58 (m, 2H), 7 59-7 64 (m, 2H), 7 85 (d, 2H), 7 9 (d, 1H), 8 (s, 1H), 10 4 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 538 (M-H)$^-$



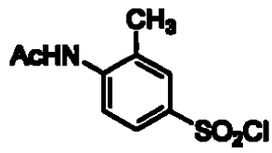
462

Into a round-bottom flask were placed 2-aminotoluene-5-sulfonic acid (50 0 g, 267 mmol), and pyridine (300 mL) Acetic anhydride (38 mL, 403 mmol) was added dropwise from an addition funnel and the resulting mixture was allowed to stir for 2 h at rt. The solvents were removed under reduced pressure, to leave a brown solid Several portions of ethyl alcohol were added to the solid and subsequently removed under reduced pressure, to afford a brown solid which was filtered and washed with several additional portions of ethyl alcohol and dried under vacuum (67 03 g, 81%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6,) δ 2 08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 8 02 (t, J= 6 Hz, 2H), 8 53 (t, J= 6Hz, 1H), 8 92 (d, J= 6Hz, 2H), 9 31 (s, 1H)



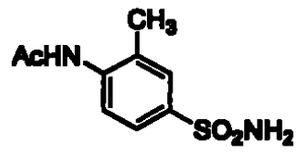
463

Compound 462 (67 03 g, 217 mmol) was added to a round-bottom flask containing 1N NaOH (225 mL) and the resulting mixture was allowed to stir at rt for 3 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, to afford a brown solid. Several portions of ethyl alcohol were added and subsequently removed under reduced pressure The remaining solid was filtered, washed with a final portion of ethyl alcohol and dried under vacuum (42 34 g, 77%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 9 31 (s, 1H)



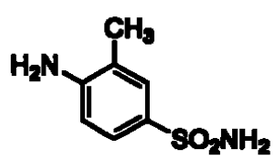
464

Sulfonic acid salt 463 (42 34 g, 169 mmol) and DMF (300 mL) were added to a flask that was equipped with a stir bar and nitrogen on demand and was cooled to 0 °C Thionyl chloride (30 mL, 411 mmol) was added dropwise from an addition funnel at a rate such that the temperature of the reaction mixture did not exceed 10 °C When the addition was complete, the mixture was allowed to warm to rt and stir for an additional 2 1/2 h, after which time it was poured into a beaker containing crushed ice. The resulting solid was collected by filtration, washed with several portions of water and dried under vacuum (25 63 g, 61%) ^{1}H NMR (DMSO, d_6, 400 MHz) δ 2 02 (s, 3H), 2 15 (s, 3H), 7 33 (s, 2H), 7 38 (s, 1H), 9 27 (s, 1H)



465

Into a round-bottom flask, equipped with a stir bar and nitrogen on demand, were placed sodium acetate (19 82 g, 241 6 mmol) and ethyl alcohol (200 mL) and the mixture was cooled to 0 °C Ammonia gas was bubbled through the sodium acetate solution for 5 min, then sulfonyl chloride 464 (25 63 g, 103 mmol) was added as a solid and in one portion. The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 min, and was then allowed to warm to rt and stir for an additional 18 h. The mixture was then diluted with water and was poured into a separatory funnel containing water and ethyl acetate The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to provide 465 as a yellow solid (8 4 g, 36%), which was used without further purification.



466

A round-bottom flask was equipped with a stir bar, a reflux condenser and nitrogen on demand Into the flask were placed sulfonamide 465 (8 4 g, 36 80 mmol), ethyl alcohol (200 mL) and 2N hydrochloric acid (128 mL) The resulting mixture was allowed to heat to reflux overnight, after which time it was allowed to cool to RT and was neutralized with saturated, aqueous sodium bicarbonate It was then poured into a separatory funnel containing water and ethyl acetate, the organic layer was collected, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to afford a tan solid (6 35 g, 93%), which was used without further purification. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 06 (s, 3H), 5 54 (s, 2H), 6 58 (d, J= 12 Hz, 1H), 6 82 (s, 2H), 7 30 (d, J= 12 Hz, 1H), 7 33 (s, 1H)

Example 197

Inhibition of Viral Replication

I. HeLa Cell Assay

The HeLa cell assay was performed according to a modification of Kimpton J and Emerman M , Detection of replication-competent and pseudotyped human immunodeficiency virus with a sensitive cell line on the basis of activation of an integrated β-galactosidase gene, *J Virol* 66 2232-2239 (1992), in which HIV-1 infection is detected by the activation of an HIV-LTR driven β-galactosidase reporter that is integrated into the genome of a $CD4^+$ HeLa cell line Quantitation of β-galactosidase is achieved by measuring the activation of a chemiluminescent substrate (Tropix) The concentration of each compound required to inhibit 50% (IC_{50}) of the HIV-1 induced β-galactosidase signal, relative to untreated controls, was determined for each isogenic, recombinant virus

A. Experimental Procedure

Growth and Maintenance of the CD4-HIV LTR-β-gal HeLa cell line.

HeLa-CD4-LTR-β-gal cells were obtained from the NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Cells were propagated in DMEM containing 10% fetal bovine serum, 0 2 mg/ml geneticin and 0 1 mg/ml hygromycin B Cells were routinely split by trypsinization when confluency reached 80% (approximately every 2 to 3 days)

B. Construction of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutants

DNA encoding the HIV-1 reverse transcriptase was subcloned from a M13 phage into a general shuttle vector, pBCSK+, as a ~1 65 kbp EcoRI/HindIII ended DNA fragment. The HIV DNA insert of the resulting plasmid, pRT2, was completely sequenced on both strands prior to use in site directed mutagenesis experiments Specific amino acid replacements were made using Stratagene Quick Change reagents and mutagenic oligonucleotides from Oligos Following mutagenesis, the entire mutant RT coding sequence was verified by sequencing both DNA strands

C Construction of isogenic HIV-1 RT mutant virus

Mutant HIV-1 strains were isolated by a modified Recombinant Virus Assay (Kellam P and Larder B , Recombinant virus assay a rapid, phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 isolates,38 23-30, 1994) 1 X 10^7 Jurkat T-cells (maintained in RPMI containing 10% fetal bovine serum, split 1 5 every 5 to 6 days) were co-transfected with EcoRI/HindIII digested mutant RT plasmid and Bst EII-digested HIV-$1_{HXB2ART}$ DNA in the presence of DMRIE-C transfection reagent (Gibco) according to supplier's recommended protocol Each mutant RT coding sequence was crossed into the RT-deleted HIV-1 viral DNA backbone by in vivo homologous recombination. Transfected cell cultures were expanded and monitored until syncitia formation and CPE were extensive Virus was harvested by clear spin of the culture supernatants and frozen at - 80 C as primary stock. Recombinant progeny virus was sequenced in the RT region to confirm the mutant genotype Virus stocks were further expanded by infection of Jurkat cells, harvested and stored as frozen aliquots Stocks were titered in HeLa MAGI cells for assay

D. Titering of virus stocks

The HIV-1_{HXB2} mutants were titered in the HeLa MAGI assay system to determine the relative light units (RLU) per ml, a measure of infectivity relevant for this assay system Virus stocks were diluted in a 2-fold series into DMEM containing 10% fetal bovine serum plus 20ug/ml DEAE-dextran and assayed as described in the Experimental Protocol section, below

E. Experimental Protocol

96-well microtiter plate(s) (Costar #3598) were seeded with 3 X 10^3 HeLa-CD4-LTR-β- gal in 100µl DMEM containing 10% fetal bovine serum. Plates were placed in a 37 ^{0}C, 5% CO_2 humidified incubator overnight. The following day, mutant virus stocks were thawed in a room temperature water bath and diluted into DMEM containing 10% fetal bovine serum and 20µg/ml DEAE-dextran to achieve an input of 1500 to 2000 RLU/ml All media was removed with an 8 channel manifold aspirator and 35µl (50 to 70 total RLUs) of diluted virus was added to each well for virus adsorption. Plates were placed in a 37 ^{0}C, 5% CO_2 humidified incubator for 1 5 to 2 hours.

Compound titration plates were prepared at 1 35X final concentration during the virus adsorption period Compounds were titrated robotically in a five-fold stepwise manner from 2 7 µM (2µM final) to 1 35 pM (1pM final) This scheme allows 8 compounds to be tested per 96-well plate with 10 dilution points and 2 controls per compound (n=1) Compounds were titrated into DMEM containing 10% fetal bovine serum plus 0 135% DMSO (0 1% final) 100µl of titrated compound was removed from every well of the titration plate and added to the virus adsorption plate Plates were placed in a 37 ^{0}C, 5% CO_2 humidified incubator for 72 hours.

Following incubation, supernatants were aspirated from every well as described above and 100µl of phosphate buffered saline was added. The PBS was then aspirated as above and 15µl of lysis buffer (Tropix) was added. Plates were maintained at room temperature for 10 minutes during which time the chemiluminescent substrate (Tropix) was diluted 1 50 into room temperature substrate dilution buffer (Tropix) 100µl of diluted substrate was then added to each well Plates were incubated at room temperature for 1 to 1 5 hours

Following incubation, the chemiluminescence of each well was measured with a Dynatech plate reader using the following settings

PARAMETER	VALUE
run	cycle
data	all
gain	low
cycles	1s
pause	2s
rows	abcdefgh
temp	room
stir	off

The output raw data, RLUs, were analyzed by nonlinear regression to determine IC_{50} values (see data analysis section below)

F. Data Analysis

Relative light units (RLU) are expressed as % control

(RLU at compound [ ] / RLU no compound)*100 = % Control

The concentration of compound that inhibits 50% of the signal produced in untreated samples (IC_{50}) is determined by the following nonlinear regression model available on the ROBOSAGE software package

$$Y = V_{max}*(1-(X^n/(K^n+X^n)))$$

This equation describes a sigmoidal inhibition curve with a zero baseline X is inhibitor concentration and Y is the response being inhibited. V_{max} is the limiting response as X approaches zero As X increases without bound, Y tends toward its lower limit, zero K is the IC_{50} for the inhibition curve, that is, Y is equal to 50% of V_{max} when X = K.

Results in Table 1 are reported as ranges of representative IC_{50} values.

II. MT4 Cell Assay

A. Experimental Procedure

Antiviral HIV activity and compound-induced cytotoxicity were measured in parallel by means of a propidium iodide based procedure in the human T-cell lymphotropic virus transformed cell line MT4 Aliquots of the test compounds were serially diluted in

medium (RPMI 1640, 10% fetal calf serum (FCS), and gentamycin) in 96-well plates (Costar 3598) using a Cetus Pro/Pette Exponentially growing MT4 cells were harvested and centrifuged at 1000 rpm for 10 min in a Jouan centrifuge (model CR 4 12) Cell pellets were resuspended in fresh medium (RPMI 1640, 20% FCS, 20% IL-2, and gentamycin) to a density of 5 x 105 cells/ml Cell aliquots were infected by the addition of HIV-1 (strain IIIB) diluted to give a viral multiplicity of infection of 100 x TCID50 A similar cell aliquot was diluted with medium to provide a mock-infected control Cell infection was allowed to proceed for 1 hr at 37°C in a tissue culture incubator with humidified 5% CO_2 atmosphere. After the 1 hr incubation the virus/cell suspensions were diluted 6-fold with fresh medium, and 125 µl of the cell suspension was added to each well of the plate containing pre-diluted compound Plates were then placed in a tissue culture incubator with humidified 5% CO_2 for 5 days. At the end of the incubation period, 27 µl of 5% Nonidet-40 was added to each well of the incubation plate. After thorough mixing with a Costar multitip pipetter, 60 µl of the mixture was transferred to filter-bottomed 96-well plates The plates were analyzed in an automated assay instrument (Screen Machine, Idexx Laboratories) The control and standard used was 3'-azido-3'-deoxythymidine tested over a concentration range of 0 01 to 1 µM in every assay The expected range of IC_{50} values for 3'-azido-3'-deoxythymidine is 0 04 to 0 12 µM The assay makes use of a propidium iodide dye to estimate the DNA content of each well

B. Analysis

The antiviral effect of a test compound is reported as an IC_{50}, i e the inhibitory concentration that would produce a 50% decrease in the HIV-induced cytopathic effect. This effect is measured by the amount of test compound required to restore 50% of the cell growth of HIV-infected MT4 cells, compared to uninfected MT4 cell controls. IC_{50} was calculated by RoboSage, Automated Curve Fitting Program, version 5 00, 10-Jul-1995

For each assay plate, the results (relative fluorescence units, rfU) of wells containing uninfected cells or infected cells with no compound were averaged, respectively For measurements of compound-induced cytotoxicty, results from wells containing various compound concentrations and uninfected cells were compared to the average of uninfected cells without compound treatment. Percent of cells remaining is determined by the following formula

Percent of cells remaining = (compound-treated uninfected cells, rfU / untreated uninfected cells) x 100

A level of percent of cells remaining of 79% or less indicates a significant level of direct compound-induced cytotoxicity for the compound at that concentration. When this condition occurs the results from the compound-treated infected wells at this concentration are not included in the calculation of IC_{50}.

For measurements of compound antiviral activity, results from wells containing various compound concentrations and infected cells are compared to the average of uninfected and infected cells without compound treatment. Percent inhibition of virus is determined by the following formula.

Percent inhibition of virus = (1-((ave untreated uninfected cells - treated infected cells) / (ave. untreated uninfected cells - ave untreated infected cells)))x 100

References

1 Averett, D.R., Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays, *J Virol. Methods* 23 263-276, 1989

2 Schwartz, O , et al,. A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents, *AIDS Res and Human Retroviruses* 4 (6) 441-447, 1988

3 Daluge, S.M , et al , 5-chloro-2'3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti-human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. *Antimicro Agents and Chemother* 38 (7) 1590-1603, 1994

4 Dornsife, R.E , et al , Anti-human immunodeficiency virus synergism by zidovudine (3'-azidothymidine) and didanosine (dideoxyinosine) contrasts with the additive inhibition of normal human marrow progenitor cells, *Antimicro Agents and Chemother* 35 (2) 322-328, 1991

Results in Table 1 are expressed as representative IC_{50} ranges

Table 1

Compound Number	Virus Type	IC50 (nM) Range *	Assay
1	HIV-1	C	MT4
	NEV-R	D	MT4

	5	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	8	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	9	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
	62	HIV-1	A	MT4
		HIV-2	D	MT4
		NEV-R	A	MT4
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L1001	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V1081	A	HeLa
		K103N/Y181C	B	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V1061	A	HeLa
		V1061/Y181C	B	HeLa
		V1081	A	HeLa
		V1081/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	78	HIV-1	A	
		NEV-R	A	
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L1001	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V1081	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V1081	A	HeLa
		V1081/Y181C	B	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa

	79	HIV-1	A	MT4
		HIV-2	D	MT4
		NEV-R	A	MT4
5		K103N	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
	103	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	C	MT4
10		K103N	B	HeLa
	120	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	B	MT4
15		K103N	B	HeLa
		K103N/Y181C	C	HeLa
		WTRVA	B	HeLa
		Y181C	B	HeLa
20	122	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	B	MT4
		K103N	B	HeLa
		K103N/Y181C	D	HeLa
		WTRVA	B	HeLa
25		Y181C	C	HeLa
30	239	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
35		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L1001	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
40		K103N/V1081	A	HeLa
		K103N/Y181C	B	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
45		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	C	HeLa
		V1061	A	HeLa
		V1061/Y181C	A	HeLa
		V1081	A	HeLa
50		V1081/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
55				
	257	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4

		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L1001	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V1081	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V1061	A	HeLa
		V1061/Y181C	B	HeLa
		V1081	A	HeLa
		V1081/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	338	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	B	MT4
		K103N	B	HeLa
		K103N/Y181C	C	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	B	HeLa
	387	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	B	MT4
		K103N	A	HeLa
		K103N/Y181C	B	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	B	HeLa
	435	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	B	MT4
		K103N	A	HeLa
		K103N/Y181C	C	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	B	HeLa
	448	HIV-1	A	MT4
		HIV-2	D	MT4
		NEV-R	A	MT4
		E138K	A	HeLa
		G190A	A	HeLa
		G190E	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/L1001	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V1081	A	HeLa

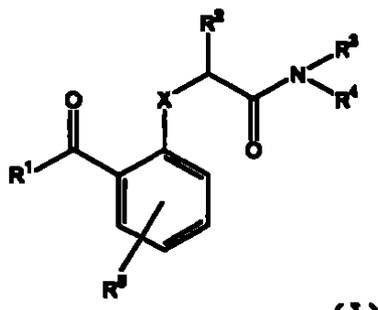
		K103N/Y181C	B	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	B	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V1061	A	HeLa
		V1061/Y181C	B	HeLa
		V1081	A	HeLa
		V1081/Y181C	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	453	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V1081	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L1001	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	B	HeLa
		V106A	C	HeLa
		V106A/Y181C	B	HeLa
		V1061	A	HeLa
		V1061/Y181C	B	HeLa
		V1081	C	HeLa
		V1081/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa

* A indicates an IC_{50} of 10nM or less
B indicates an IC_{50} between 11nM and 100nM
C indicates an IC_{50} between 101nM and 1,000nM
D indicates an IC_{50} between 1,000nM and 3,000nM

CLAIMS

What is claimed is

1 A compound of formula (I)



(I)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is C_{1-8}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle, or heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 are independently hydrogen, hydroxy, heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, OR^{11} and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$, provided that R^3 and R^4 cannot both be hydrogen or hydroxy,

$R^8$and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

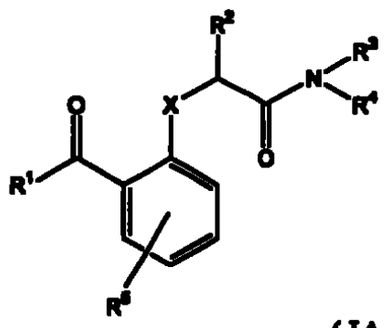
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

2 A compound of formula (I) according to claim 1 wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, or heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, and C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl, R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted withhalogen, R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-NH_2$, or heterocycle; R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen or C_{1-8} alkyl, R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more

substituents selected from the group consisting of hydroxy, -CF_3, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, -NO_2, -$C(O)NH_2$, -$S(O)_2R^7$, -$S(O)_2NR^8R^9$, -OR^{11}, -$C(O)NR^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -NR^{11}, -$NC(O)R^{11}$, and heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl, R^8 and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl, R^{10} is C_{1-8}alkyl, R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with –$S(O)_2NR^8R^9$, R^5 is halogen or -NO_2, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

3 A compound of formula (I) according to claims 1 or 2 wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CF_3, C_{1-8}alkyl, and -CN, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-8}alkyl, -CN, -NO_2, -$S(O)R^7$, -$S(O)_2R^7$, -NSO_2R^7, wherein R^7 is -NH_2, R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

4 A compound of formula (IA)



(IA)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CF_3, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, -NO_2, -NH_2, -SR^6, -$S(O)_2R^6$,

$-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle;

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $-C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$,

$R^8$and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

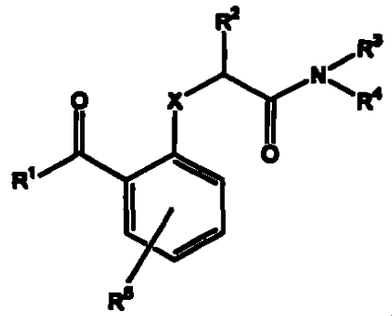
R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

5 A compound of formula (IA) according to claim 4 wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, and heterocycle which may be optionally substitued with oxo, R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

6 A compound of formula (IB)



(IB)

wherein.

X is C, O, or N,

R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle;

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

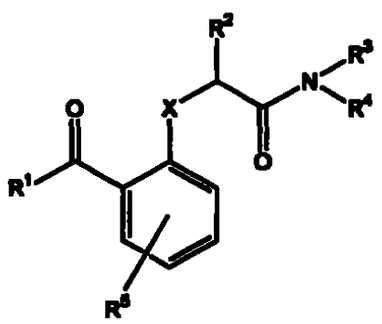
R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

7 A compound of formula (IB) according to claim 6 wherein X is O, R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, and -CN, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, R^4 is heterocycle, and R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

8 A compound of formula (IC)



(IC)

wherein.

X is C, O, or N,

R^1 is heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen,

R^4 C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $-C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

$R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

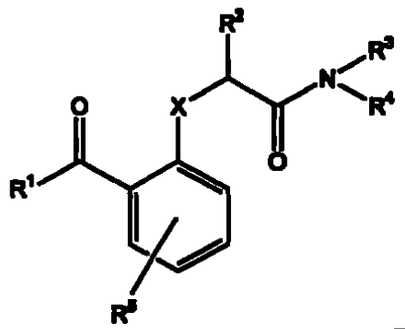
R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

9 A compound of formula (IC) according to claim 8 wherein X is O, R^1 is heterocycle, optionally substituted with -CN, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, and heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

10 A compound of formula (ID)



(ID)

wherein

X is C, O, or N,

R^1 is heterocycle, optionally substituted with one or more substitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 are independently hydrogen, hydroxy, heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$, and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$, provided that R^3 and R^4 cannot both be hydrogen or hydroxy,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-S(O)_2NR^8R^9$, and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

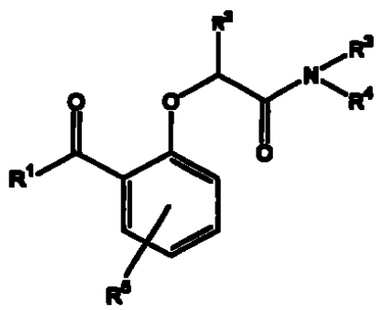
R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

11 A compound of formula (IC) according to claim 10 wherein X is O, R^1 is heterocycle, R^2 and R^3 are hydrogen, R^4 is heterocycle, R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

12 A compound according to any of claims 1, 3, 4, 6, 8, or 10 wherein X is O

13 A compound of formula (II)



(II)

wherein

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent

selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^2 is hydrogen, halogen, or C_{1-8}alkyl,

R^3 and R^4 form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$,

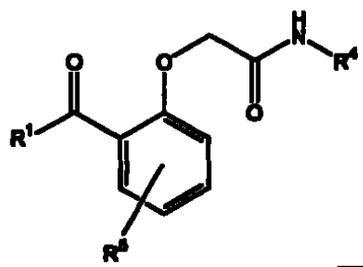
provided that when X is O, and R^1 is unsubstituted C_{6-14}aryl, then R^3R^4 is substituted.

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

14 A compound of formula (II) according to claim 13 wherein R^1 is C_{6-14}aryl which is substituted with halogen, R^2 is hydrogen, R^3 and R^4 form a heterocycle which may be optionally substituted with C_{6-14}aryl, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl and $-NO_2$, R^5 is halogen, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15 A compound of formula (III)



(III)

wherein

R^1 is C_{6-14}aryl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylamino, C_{3-6}cycloalkylC_{2-6}alkenyl, C_{6-14}arylC_{2-6}alkenyl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, C_{2-6}alkenyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, and heterocycle, and C_{2-6}alkynyl which may be optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl, and heterocycle, or heterocycle, optionally subsituted with one or more subsitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl and heterocycle,

R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, aryl, and heterocycle,

R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally subsituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, aryl, C_{3-6}cycloalkyl and heterocycle, $-NH_2$, or heterocycle,

R^3 is hydrogen,

R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, hydroxy, hydroxyC_{1-8}alkyl, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, C_{1-8}alkylamino, heterocycleC_{1-8}alkyl, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycleC_{2-6}alkenyl, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, C_{1-8}alkyl, and $-C(O)OR^{11}$, and C_{1-8}alkyl which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN and heterocycle, optionally substituted with $-C(O)R^{11}$,

R^8 and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{10} is C_{1-8}alkyl,

R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, $-SO_2$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$ and heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl,

R^3 is hydrogen, halogen, C_{1-8}alkyl, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-8}alkylamino, CF_3, or alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

provided that.

(a) when R^3 is H and R^4 is C_{6-14}aryl substituted with OR^{11} wherein R^{11} is NR^8R^9 wherein R^8 and R^9 are C_{1-8}alkyl, and R^1 is C_{6-14}aryl, then R^1 cannot be substituted in the para position, and

(b) when R^3 is H and R^4 is unsubsituted C_{6-14}aryl, then R^1 cannot be 3-pyridyl or cyclopentyl, and

(c) R^1 and R^4 cannot both be unsubstituted

16 A compound of formula (III) according to claim 15 wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, -CN, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, or heterocycle, optionally subsituted with one or more subsitutents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, -CN, and C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl, R^6 is C_{1-8}alkyl, optionally substituted withhalogen, R^7 is C_{1-8} alkyl, optionally subsituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-NH_2$, or heterocycle, R^4 is heterocycle, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, halogen, C_{1-8}alkyl, $-OR^{11}$ and $-SR^{10}N(R^{10})_2$, or C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, hydroxyC_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocycle which may be optionally substitued with one or more substituents selected from the group consisting of oxo and C_{1-8}alkyl, $R^8$and R^9 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylheterocycle, heterocycle, and C_{3-6}cylcoalkyl,

R^{10} is C_{1-8}alkyl, R^{11} is C_{1-8}alkyl, optionally substituted with $-S(O)_2NR^8R^9$, R^5 is halogen, or $-NO_2$, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

17 A compound according to claims 1, 15 or 16 wherein R^1 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, C_{1-8}alkyl, and -CN, R^3 is hydrogen, R^4 is C_{6-14}aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-8}alkyl, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, R^7 is $-NH_2$, R^5 is halogen or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

18 A compound selected from the group consisting of

2-[2-(1-benzothiophen-2-ylcarbonyl)-4-chlorophenoxy]-N-phenylacetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[(1,3-thiazol-2-ylamino)sulfonyl]phenyl}acetamide;

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda~6~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-hydroxyethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(1-hydroxyethyl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(4-morpholinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-(1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(4-morpholinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-{2-methyl-4-[3-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)propoxy]phenyl}acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(2-thienylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[2-(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)-4-chlorophenoxy]-N-phenylacetamide

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-phenylacetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(2-furoyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-furoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-thienylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]phenoxy}-N-phenylacetamide,

2-(4-chloro-2-{[5-(2-pyridinyl)-2-thienyl]carbonyl}phenoxy)-N-phenylacetamide,

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-(1H-indazol-5-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-pyridinylcarbonyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(2-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(4-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[2-(2-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(5-methyl-3-isoxazolyl)carbonyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[(4-cyano-2-thienyl)carbonyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[(4-cyano-2-thienyl)carbonyl]phenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[2-(3-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[2-(3-bromobenzoyl)-4-chlorophenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-methylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-pyridinylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide;

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbonyl]phenoxy}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-{2-methyl-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide

N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)acetamide

2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzoyl}phenoxy)-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(1-oxo-1lambda~4~,4-thiazinan-4-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]acetamide;

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-(2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)acetamide

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzoyl}phenoxy)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-(2-benzoyl-4-chlorophenoxy)-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-(2-cyclopentylethynyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{4-chloro-2-[3-(2-phenylethynyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-indazol-6-yl)acetamide;

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-(1,2-benzisothiazol-5-yl)-2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-dichlorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-1-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-ethanone,

2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

2-[4-chloro-2-(3-ethynylbenzoyl)phenoxy]-N-[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]acetamide,

N-{4-[3-(aminosulfonyl)propoxy]-2-methylphenyl}-2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]acetamide,

2-{2-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-4-chlorophenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-{2-[(5-bromo-3-pyridinyl)carbonyl]-4-chlorophenoxy}-N-(5-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(6-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)acetamide,

N-{4-[3-(aminosulfonyl)propoxy]-2-methylphenyl}-2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-(4-chloro-2-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzoyl}phenoxy)acetamide,

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]acetamide

2-[4-chloro-2-(3,5-difluorobenzoyl)phenoxy]-N-{4-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-2-methylphenyl}acetamide;

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(2-methyl-4-{3-[(methylamino)sulfonyl]propoxy}phenyl)acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-(4-{3-[(dimethylamino)sulfonyl]propoxy}-2-methylphenyl)acetamide,

N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-{2-[(5-bromo-3-pyridinyl)carbonyl]-4-chlorophenoxy}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-{4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-2-methylphenyl}acetamide,

2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]phenoxy}-N-{2-methyl-4-[(E)-4-(1-pyrrolidinyl)-1-butenyl]phenyl}acetamide

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof

19 A compound selected from the group consisting of N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-cyanobenzoyl)phenoxy]acetamide, N-[4-(aminosulfonyl)-2-methylphenyl]-2-[4-chloro-2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl]acetamide, and N-{4-[3-(aminosulfonyl)propoxy] -2-methylphenyl}-2-{4-chloro-2-[3-fluoro-5-(trifluomethyl)benzoyl]phenoxy}acetamide.

20 A method of treatment of a viral infection in a mammal comprising administering to said mammal an antivirally effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19

21 The method according to claim 20 wherein the viral infection is an HIV infection.

22 A method of inhibiting HIV reverse transcriptase comprising administering to a mammal an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19

23 A method of preventing HIV infection, or of treating HIV infection, comprising administering to a mammal an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19

24 Use of a compound according to any of claims 1 to 19 in the manufacture of a medicament for the treatment of an HIV infection.

25 Use of a compound according to any of claims 1 to 19 in the treatment or prophylaxis of a viral infection.

26 The use according to claim 25 wherein the viral infection is an HIV infection.

27 A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19 together with a pharmaceutically acceptable carrier

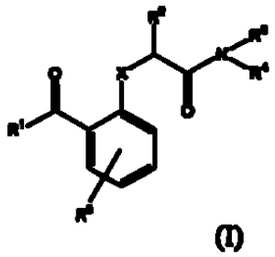
28 A pharmaceutical composition according to claim 27 in the form of a tablet or capsule

29 A pharmaceutical composition according to claim 27 in the form of a liquid

30 A compound selected from the group consisting of compound number 7, 32, 33, 36, 38, 44, 45, 49, 51, 52, 61, 65, 66, 71, 75, 76, 111, 112, 115, 118, 119, 128, 129, 171, 172, 191, 192, 199, 200, 206, 207, 224, 225, 232, 233, 235, 236, 246, 247, 253, 254, 255, 256, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 288, 289, 290, 409, 412, 428, 430, 431, and 433

ABSTRACT

The present invention includes benzophenone compounds (I) which are useful in the



(I)

treatment of HIV infections