Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD D
PATENTE D
INVENCION

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 02[illegible] Folios: 160
Fecha (AMD): 2000-09-01 16:21:33
Tramite : 022 PATENTES Clase: [illegible] NAL PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS OBJETOS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: GLAXO GROUP LIMITED. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: GRAN BRETAÑA

Departamento o Estado: GREENFORD

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN Gran Bretaña

Ciudad: Middlesex Teléfono 00944171493 4060

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Clarence Webster Andrews III, Joseph Howing Chan, George Andrew Freeman, Pascal Maurice Charles Pianetti, Karen Rene Romines y Jeffrey H Tidwell.

Identificación: Clarence, Joseph, George, Karen y Jeffrey son residentes en: c/o Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709, E.U.A.

Dirección: y Pascal reside en c/o Laboratoire Welcome, Centre de Recherches, Z.A. de Courtaboeuf, 25 avenue de Quebec, 91940 Les Ulis, Francia .

Ciudad: Les Ulis Teléfono 009442089668000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: " BENZOFENONAS COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] TIPO DE PRIORIDAD ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

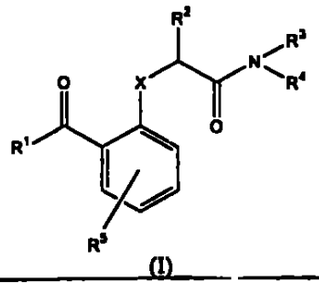
(33) País GB. (32) Fecha 04-09-99 (31) No. Solicitud 9920872.0

Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención incluye los compuestos de benzofenona (I) los cuales son útiles en el



(I)

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 13.957	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00065946 00003000
Fecha (AMD): 2000-09-01 16:21:33 Folios: 060
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 50,040
FECHA : AGOSTO 11 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2722334	7,605,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

OK

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

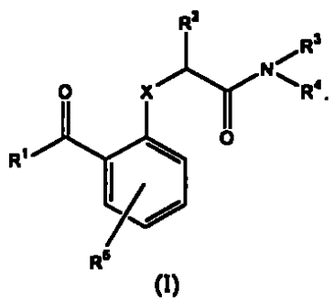
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención incluye los compuestos de benzofenona (I) los cuales son útiles en el



(I)

tratamiento de infecciones por VIH.

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.

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 útiles como agentes anticáncer.

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, III, y IV. 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

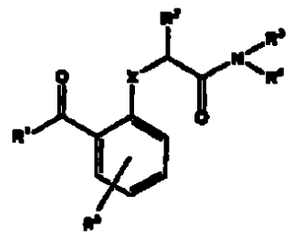
ingredientes de la composición farmacéutica. Un segundo aspecto de la invención caracteriza métodos de tratamiento del SIDA, métodos que previenen la infección por VIH, y métodos de tratamiento de la infección por VIH como monoterapia o en combinación con otros antivíricos, antiinfecciosos, inmunomoduladores, 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, III, IV y 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

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, alcoxi, 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 halógeno, 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^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, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, 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, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 hidrógeno o hidroxi;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC$_{1-8}$alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

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 X es N; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^5 es halógeno; R^4 no puede ser heterociclo substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

(b) cuando X es C; 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 halógeno, hidroxi, o

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxi; entonces R^1 no puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi, o $C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo$; y

(c) cuando X es C; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-NO_2$; R^5 es hidrógeno, $-NO_2$ o NH_2, entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi.

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 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, $-CN$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$; 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 $-SR^{10}N(R^{10})_2$, $S(O)_2NR^8R^9$; 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, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$; $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 y heterocicloC_{1-8}alquilo; 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 $-SO_2NR^8R^9$; R^5 es halógeno o $-NO_2$; o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) 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, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y $-CN$; 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 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; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

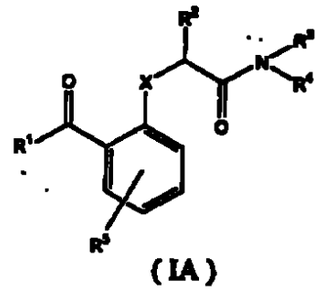
Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde X es O; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con uno o más

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CF_3$, $-CN$; 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 halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $S(O)_2NR^8R^9$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituidos con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Otros compuestos 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 átomos de carbono, y $-CN$; 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 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; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que cuando X sea C; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$; y R^5 es halógeno, entonces R^1 no puede ser arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituido con alcoxi.

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, alcoxi, 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;

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;

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, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del

grupo que consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC$_{1-8}$alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

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 X es C; 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 halógeno, hidroxi, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R^5 es halógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxi; entonces R^1 no puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C$_{6-14}$arilC$_{2-6}$alquenilo; y

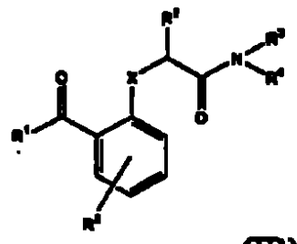
(b) cuando X es C; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo, o $-NO_2$; R^5 es hidrógeno, $-NO_2$, o NH_2, entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi.

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 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 halógeno; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula (1B):



(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, alcoxi, 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;

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, $-OR^{11}$, $-SR^{10}N(R^{10})_2$, y $-S(O)_2NR^8R^9$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterocíclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC$_{1-8}$alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

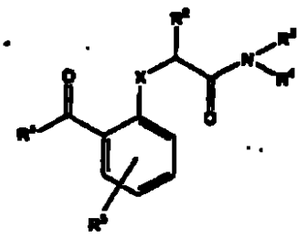
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que cuando X sea N; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^5 es halógeno; R^4 no puede ser heterociclo substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

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 alquilo 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; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan los compuestos 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 alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono, halógeno, -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, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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^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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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

32

que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, 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;

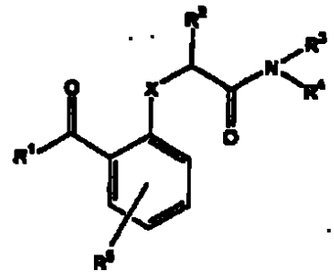
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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; o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también caracteriza los compuestos de la fórmula (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 átomos de carbono, halógeno, -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 oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, 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 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 pueden ser hidrógeno o hidroxi;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterocíclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterocíclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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;

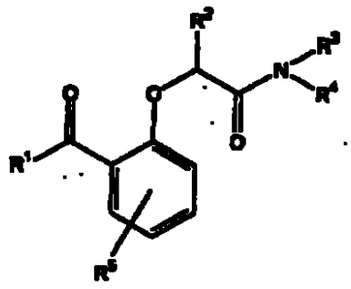
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Los compuestos más preferidos de la fórmula (ID) son aquellos en donde X es O; R^1 es heterociclo; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^4 es heterociclo; y R^5 es halógeno; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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, alcoxi, 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 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 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 $-NO_2$;

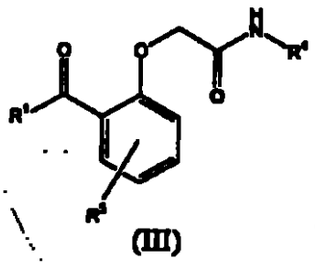
siempre que cuando R^1 sea arilo de 6 a 14 átomos de carbono no substituido, entonces R^3R^4 esté substituido.

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, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

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, alcoxi, 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 át mos 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 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, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, $OR^{11}OR^{11}$,

$-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC$_{1-8}$alquilo, C$_{3-6}$cicloalquilC$_{1-}$

salquilo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o $-C(O)NH_2$;

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, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$ 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 posición para, y

(b) R^1 y R^4 ambos no pueden ser 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 halógeno, $-CF_3$, 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 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 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 de los mismos.

Los compuestos más 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 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 carbono, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$,

derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención caracteriza además los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^1 es fenilo el cual se substituye en la posición *meta* 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, alcoxi, 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 estar 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^2 es hidrógeno;

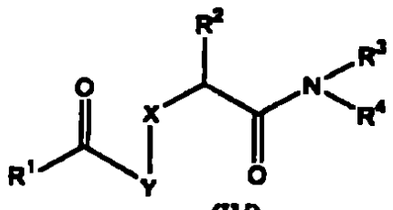
R^3 es hidrógeno;

R^4 es fenilo substituido en la posición *orto* con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y substituido en la posición *para* con un substituyente seleccionado 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, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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^5 es un substituyente en la posición *para* con relación a X y se selecciona del grupo que consiste de 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;

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 grupo que consiste de oxo y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



(IV)

en donde:

X es C, O, o N;

Y es heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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;

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 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, 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 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 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, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NSO_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 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, heter ciclo, 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, $-SO_2NR^8R^9$, 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 de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (IV) son los compuestos en donde Y es un heterociclo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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 más preferidos de la fórmula (IV) son compuestos en donde X es O. Los compuestos más preferidos de la fórmula (IV) son aquellos en donde X es O y Y es un heterociclo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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 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;

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;

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;

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;

2-[2-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxi]-N-fenilacetamida;

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-fenilacetamida;

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;

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;

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;

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;

60

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-4-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-cianobenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-etilbenzoil)fenoxi]acetamida;

Clorhidrato de 2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]-N-{4-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(6-ciano-2-piridinil)carbonil]fenoxi}acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-2-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-ciano-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen el compuesto número 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, 491, 564, 587, 475, 478, 498, 593, 483, 637, 503, 601, 658 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan 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; N-{4-[3-(aminosulfonil)propoxi]-2-metilfenil}-2-{4-cloro-2-[3-fluoro-5-(trifluometil)benzoil]-fenoxi}acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida, N-[6-(aminosulfonil)-4-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-cianobenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-dimetilbenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-etilbenzoil)fenoxi]acetamida, clorhidrato de 2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]-N-{4-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propoxi]-2-

metilfenil}acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-diclorobenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(6-ciano-2-piridinil)carbonil]fenoxi}acetamida, N-[6-(aminosulfonil)-2-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida, N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-dicianobenzoil)fenoxi]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, 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 número especificado de átomos 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 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 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 sin limitarse 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 número 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, 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

13

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, 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 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 farmacéuticamente 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.

Como se utilizó aquí, los compuestos de acuerdo con la invención 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 aquéllos 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, incluyen aquellos derivados de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Tales ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclorico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, fórmico, benzoico, maloico,

naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Otros ácidos, tal como oxálico, mientras ellos mismos no sean farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en la preparación de sale 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 incluyen metal álcali (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NW+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, lactobiónico, y succínico; los ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metansulfónico, etansulfónico, 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 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).

18

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 porción 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 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.

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 ha 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 invención 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 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

81

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 infección 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 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 también 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

82

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 aceptables se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o condiciones antes mencionadas. Las terapias de combinación 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

83

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 invención 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 víricas o condiciones asociadas tales como (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina), nucleósidos acrílicos (por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir), fosfonato de nucleósido acrílico (por ejemplo, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC), PMEA, inhibidores de reductasa del ribonucleótido

84

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 nucleósido 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-1-metanol (abacavir), ribavirin, 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G), inhibidores tat tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-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 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 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)-(IV) (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 específicamente aquí.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de conformidad con la invención, en la producción de un medicamento para la administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tales como aquellos definidos anteriormente.

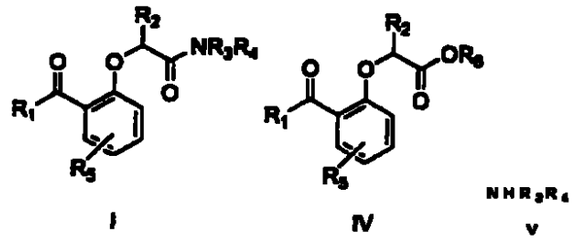
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por los métodos siguientes o por cualquier método conocido en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas I-XXXIV 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

87

particulares usados en los esquemas para propósitos de ilustración.

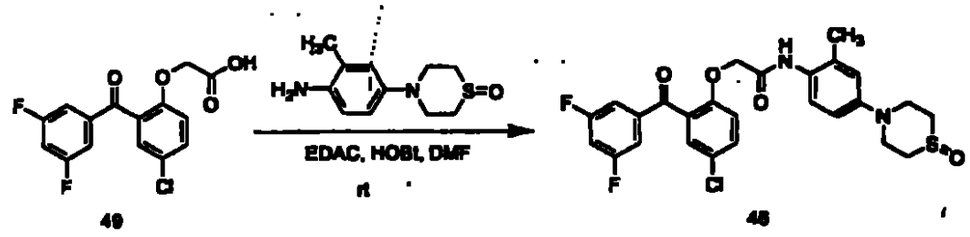
Los compuestos de la fórmula (I) en donde R_1 están definidos como anteriormente, se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos de la fórmula IV y V en donde R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 son como se definen anteriormente y R_6 es hidrógeno, usando las condiciones de acoplamiento adecuadas conocidas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



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, 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 típicamente en un solvente aprótico 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 reaccionar con amina **399** en DMF y en la presencia de EDAC y HOBt a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **46**.

Esquema I

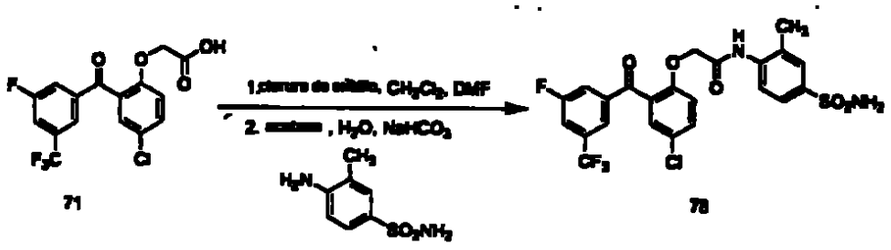


Alternativamente, los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2, y R_5 son como se definieron anteriormente, primero se pueden convertir al cloruro ácido correspondiente al cual se le permite entonces reaccionar con los compuestos de la fórmula V, en donde R_3 y R_4 son

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 se realizan en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o piridina o un solvente clorado tal como cloroformo o en forma más 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

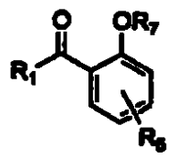
usan, la adición de una cantidad menor de agua a la mezcla de reacción promueve una reacción de acoplamiento eficiente. Por ejemplo, al ácido carboxílico **71** (Esquema II) se le permite reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano y en la presencia de una cantidad catalítica de DMF para producir el cloruro ácido correspondiente. Al cloruro ácido se le permite 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

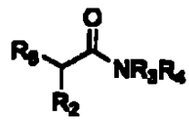


Finalmente, los compuestos de la fórmula I en la cual R_1 - R_5 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar fácilmente por la reacción de los compuestos de la fórmula VI,

en donde R_7 es hidrógeno 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.



VI

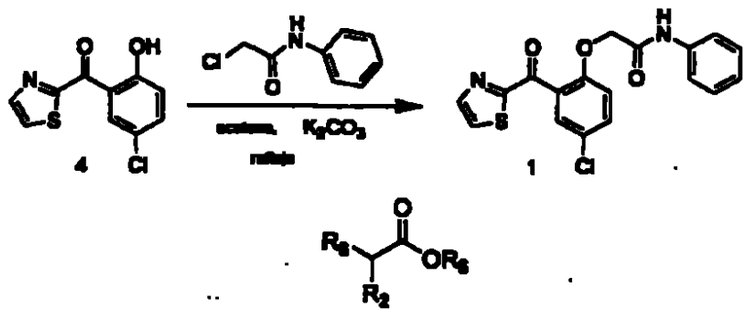


VII

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



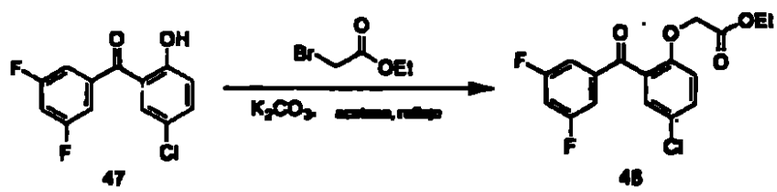
Los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula VI, en donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, y R_7 es hidrógeno, con aquellos de 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 halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un éster de para-toluensulfonato o metansulfonato. Típicamente, las reacciones se realizan en un

93

solvente aprótico tal como acetonitrilo, DMF, o en forma más preferible acetona, y las temperaturas varían desde 40°C a 100°C. Además, 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 disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos de la literatura que son conocidos en la técnica.

Esquema IV

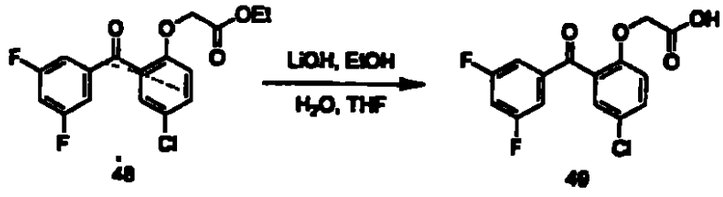


Los compuestos de la fórmula IV, en los cuales R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es hidrógeno, se pueden

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 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 más 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**.

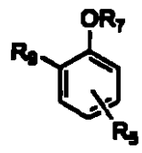
Esquema V



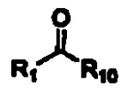
48 49

95

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

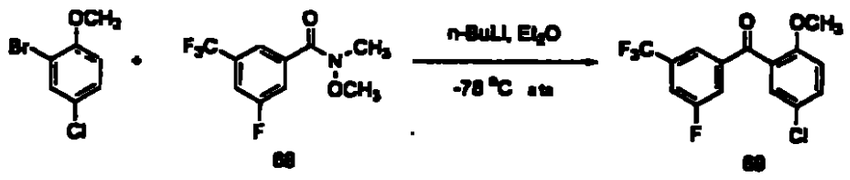


X

Típicamente, 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 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

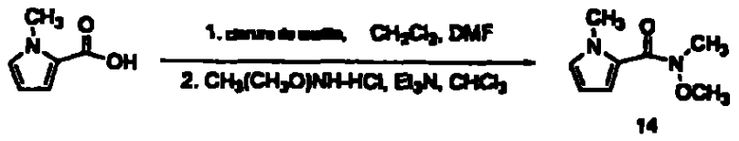


Los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, R_7 es metilo y R_9 es ya sea bromo o yodo, están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos de la literatura conocidos en la técnica.

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

diclorometano se le permite reaccionar con cloruro de oxalilo en exceso en la presencia de una cantidad catalítica de DMF. El cloruro del ácido resultante no se aísla 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 fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo se puede 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-

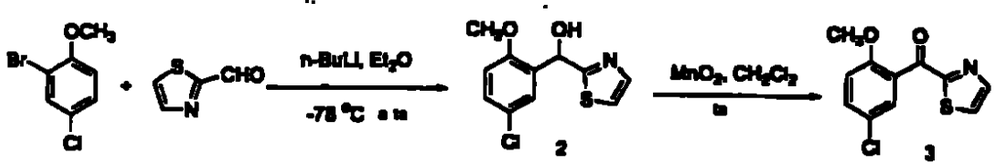
dimetilhidroxilamino. Los compuestos de la fórmula IX se pueden convertir a una especie en la cual R_9 es un haluro de magnesio, tal como bromuro de magnesio o yoduro de magnesio, reactivos de Grignard así llamados. A las especies que contienen el haluro de magnesio se les permite reaccionar con los 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

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 fórmula 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

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-tiazolcarboxaldehído 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

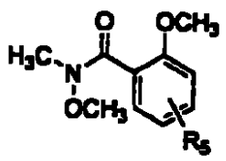


Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula IX con aquellos de la fórmula X, en

donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, con la estipulación adicional que 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 hidrógeno. 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

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 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 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 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, preferiblemente a temperatura ambiente. La preparación 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. Típicamente, 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 aprótico.

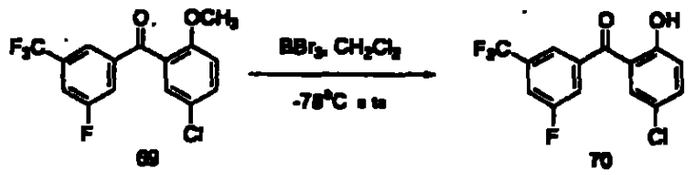
Los compuestos de la fórmula XIII, en la cual R_{11} es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos de la literatura.

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 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 más preferida tribromuro de boro. Estas reacciones típicamente se conducen en solventes

106

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

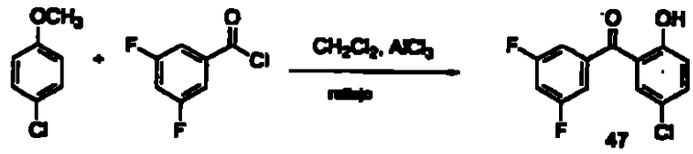


69 70

Alternativamente, los compuestos de la fórmula 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} es un halógeno, preferiblemente cloro, con la estipulación adicional de que R_1 y R_5 son quimicamente 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 más 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



47

Los compuestos de la fórmula X, en la cual 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 fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, y R_9 y R_7 son hidrógeno, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos conocidos los cuales son familiares para aquellos expertos en la técnica.

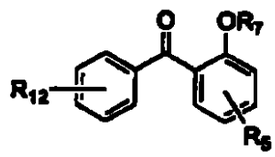
Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o

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.

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 desde la temperatura ambiente a 130°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

110

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.



XIV

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 reacción catalizada con paladio, tal como bromo, yodo, o éster de trifluorometansulfonato, están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de la literatura.

111

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 reducción deseada están paladio o carbono 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.

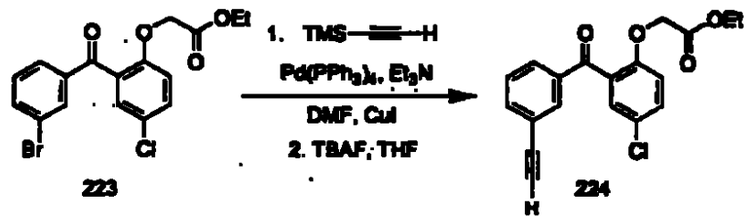
Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heterociclo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con grupos alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIV, en la cual R_5 es

como se describió anteriormente, R_7 es hidrógeno, éster carboxílico de metileno o metilo y R_{12} 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 intermeriario. Estos compuestos son más frecuentemente arsina de triarilo o derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina, o tri-orto-tolilfosfina.

113

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 XI



Los alquinos 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.

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 carboxílico de metileno o metilo 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 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 fórmico, ácido clorhídrico 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, substituido con una funcionalidad nitro, R_5 es como se describió anteriormente y R_7 es hidrógeno

o metilo, se pueden preparar por métodos previamente descritos aquí 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 carboxílico de metileno o metilo 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 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 los 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 de 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. Entre los agentes de paladio que se pueden emplear para esta transformación son

117

tetrakis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, o bis(acetonitrilo) de dicloruro de paladio. Estas reacciones típicamente 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 hidrógeno, éster carboxílico de metileno o metilo 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 hidrógeno, éster carboxílico de metileno o metilo 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 combinación de agentes capaces de reducir un

118

grupo nitro a una funcionalidad 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 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 varían 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 carboxílico de metileno o metilo 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, polares, tales como N-metilpirrolidina o DMF y a temperaturas que varían desde ambiente a 150°C.

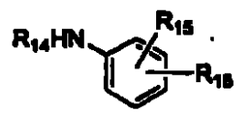
119

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 átomos de carbono los cuales 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 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 acetil, 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 realizan en un solvente prótico tal como agua, alcohol metílico, alcohol etílico o una mezcla de

120

los mismos, y a temperaturas que varían desde 25°C a 100°C, preferiblemente 60-70°C. Por ejemplo, al compuesto **465** (Esquema XII) se le permite reaccionar con solución de ácido clorhídrico acuoso 1N en etanol a temperatura de reflujo para producir **466**.



XV

Esquema XII



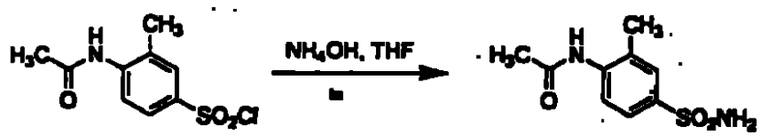
465 466

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 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

121

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 **464** (Esquema XIII) se le permite reaccionar con hidróxido de amonio en THF a temperatura ambiente para producir sulfonamida **465**.

Esquema XIII

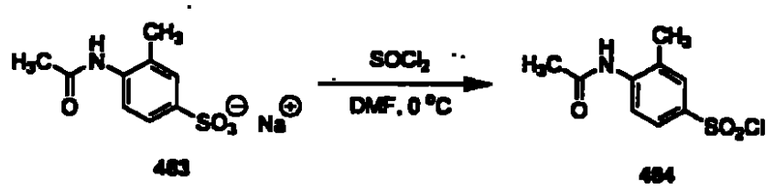


Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es un grupo protector de nitrógeno, tal como trifluorometil acetilo, o en forma más preferida acetilo, R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2Cl$, se pueden

122

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 son 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 **463** (Esquema XIV) se le permite reaccionar con cloruro de tionilo en DMF a 0°C para proporcionar cloruro de sulfonilo **464**.

Esquema XIV



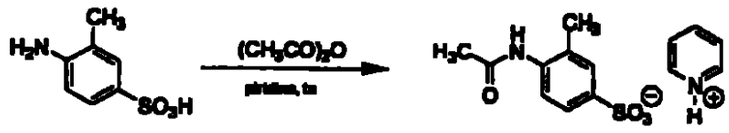
463 464

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,

123

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 anhídrido trifluoroacético, cloruro de acetilo, o en forma más preferible anhídrido 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 ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (Esquema XV) se le permite reaccionar con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **462**.

Esquema XV



462

Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, R_{15} es hidrógeno, halógeno,

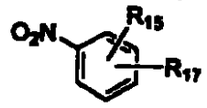
124

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 de agentes capaces de reducir selectivamente el grupo nitro a un grupo amino. Entre los agentes capaces de afectar esta transformación son paladio sobre carbono 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

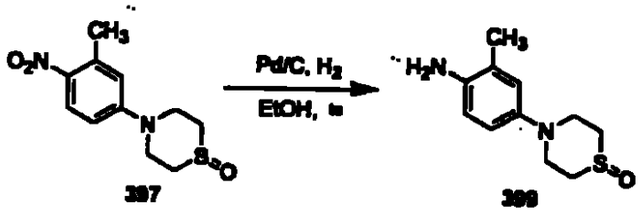
125

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 **397** (Esquema XVI) se le permite reaccionar con paladio sobre carbono en combinación con gas hidrógeno en alcohol etílico a temperatura ambiente para producir el compuesto **399**.



XVI

Esquema XVI

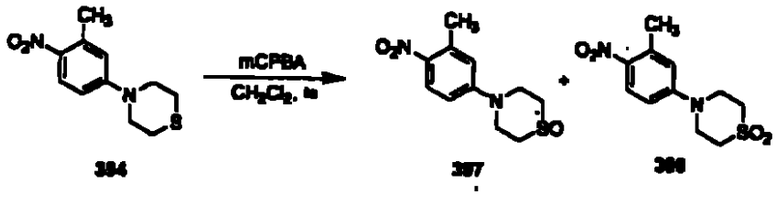


397 399

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 que varían desde 0°C a 100°C. Por ejemplo, al compuesto **394** (Esquema XVII) se le permite reaccionar con MCPBA en cloroformo a temperatura ambiente para proporcionar tanto el sulfóxido **397** como la sulfona **398**.

Esquema XVII



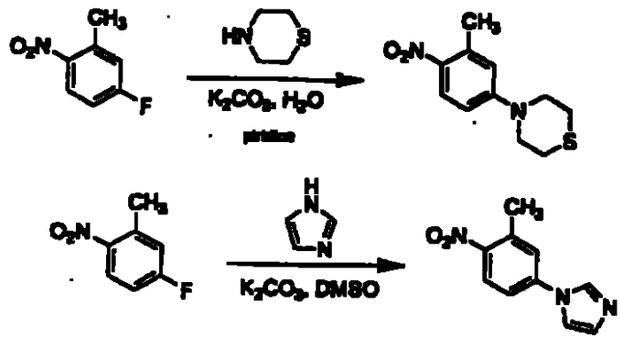
394 397 398

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 se 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 son imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, piperazina, y piperidina. Estas reacciones típicamente se realizan en un solvente aprótico tal como dioxano, THF, dimetilsulfóxido o purina, 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 **394**.

Esquema XIX

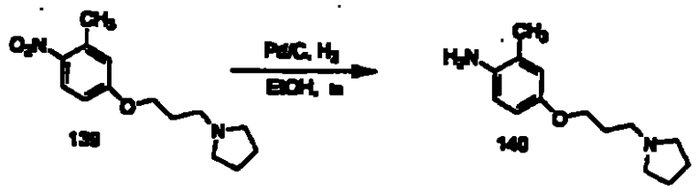


Los heterociclos deseados, tales como aquellos usados en los esquemas anteriores, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, 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_{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 combinación 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 carbono en combinación con gas hidrógeno, níquel de Raney en 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



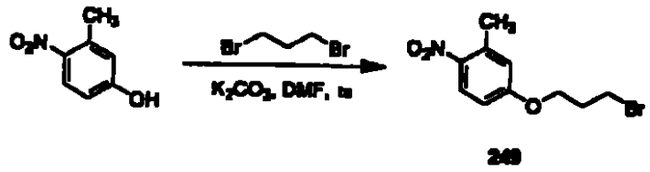
Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con alcóxido de 1 a 8 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_{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 **249**.

R_{19}-R_{18}

XVII

Esquema XXI

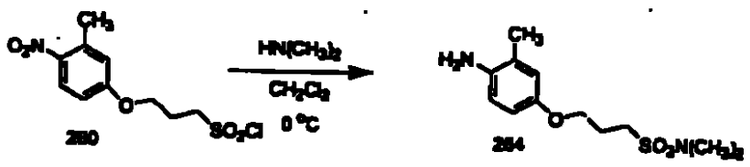


249

Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, 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 $-SO_2NR_6R_7$, 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 amoniaco 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 en diclorometano a 0°C para proporcionar la sulfonamida **264**.

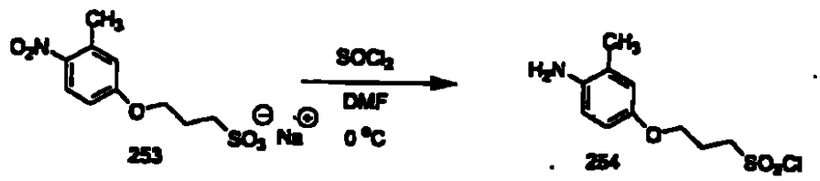
Esquema XXII



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 $-SO_2Cl$, 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 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**.

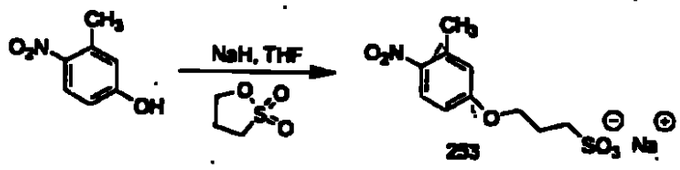
Esquema XXIII



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 comúnmente conocido como una sultona. Estas reacciones se

conducen en un solvente aprótico, tal como DMF, acetonitrilo, acetona, o en forma más preferida 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 sultona de 1,3-propano en THF y en la presencia de hidruro de sodio para producir sal de ácido sulfónico **253**.

Esquema XXIV

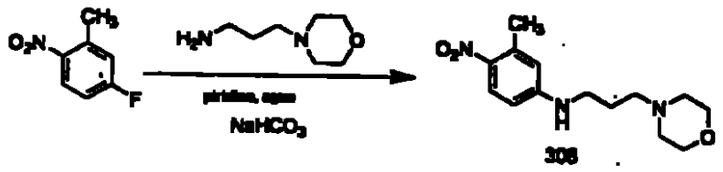


Las sultonas deseadas, tales como sultona de 1,3-propano, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica.

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 $-NR_6R_7$, se pueden preparar a partir de los

compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{17} 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



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

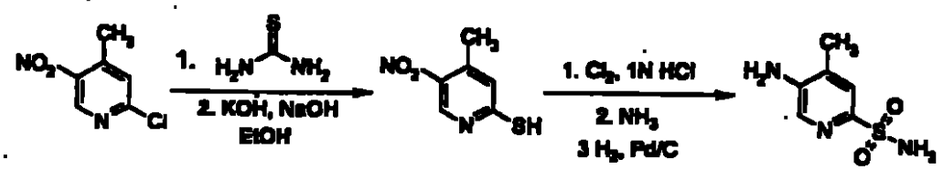
Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es un heterociclo

aromático, están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando 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 heterociclo, piridina por ejemplo, substituidos con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por los métodos mostrados posteriormente o por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el 5-amino-4-metil-2-piridinsulfonamida se puede preparar a partir de 2-cloro-4-metil-5-nitropridina como se muestra en el esquema XXVI. Al 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina comercialmente disponible se le permite reaccionar con un agente capaz de desplazar el grupo 2-cloro con un átomo de azufre para proporcionar el 4-metil-5-nitro-2-piridintiol, por ejemplo, tiourea. Estas reacciones se realiza típicamente en un solvente, prótico, polar, ácido acético, por ejemplo, y en la presencia de una base, hidróxido de sodio y potasio, por ejemplo, ya temperaturas desde 20°C a 150°C. Al tiol resultante se le permite reaccionar con un reactivo capaz de oxidar el

tiol al derivado del ácido sulfónico, por ejemplo peróxido de hidrógeno, oxona o gas de cloro. La oxidación se puede realizar ventajosamente usando gas de cloro como el agente de oxidación en un solvente ácido, ácido clorhídrico 1N por ejemplo, con la formación concomitante del cloruro de sulfonilo deseado correspondiente. Al cloruro de sulfonilo resultante se le permite reaccionar con un agente capaz de convertirlo a la sulfonamida correspondiente, gas de amoniaco o una solución de amoniaco en un solvente apropiado tal como diclorometano, para proporcionar 4-metil-5-nitro-2-piridinsulfonamida. El grupo nitro se puede reducir entonces usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, paladio sobre carbono en la presencia de gas hidrógeno como el agente de reducción por ejemplo, para producir la 5-amino-4-metil-2-piridinsulfonamida deseada. Las reacciones de reducción típicamente se realizan en un solvente prótico, polar, metanol por ejemplo, y a temperaturas desde 20°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

Esquema XXVI

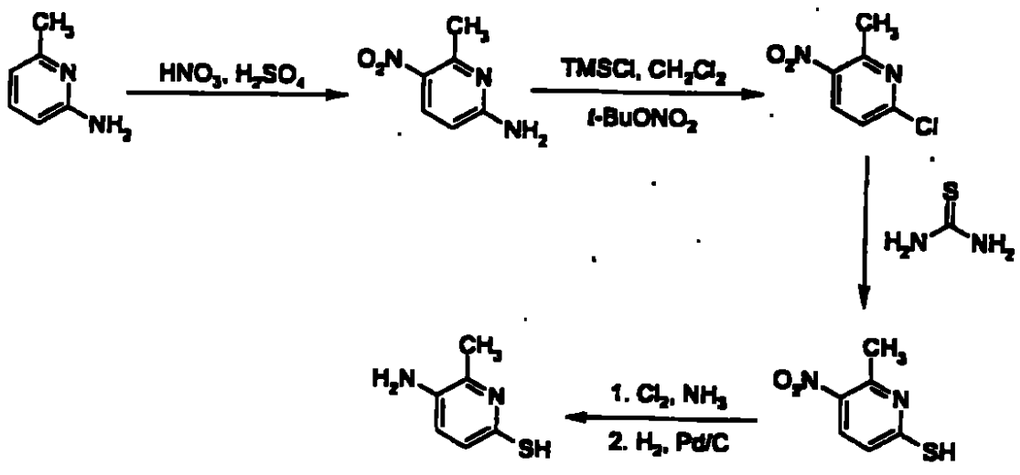


Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V), en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es heterociclo, piridina por ejemplo, substituido con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por los métodos mostrados posteriormente o por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, la 5-amino-6-metil-2-piridinsulfonamida se puede preparar como se muestra en el esquema XXVII. A la 2-amino-5-metilpiridina comercialmente disponible se le permite reaccionar con un agente capaz de tratar con nitrato el anillo de piridina, por ejemplo, una mezcla de los ácidos nítrico y sulfúrico. Estas reacciones se realizan típicamente en ácido sulfúrico concentrado como solvente, y a temperaturas desde -10°C a 25°C, preferiblemente a 0°C, para producir la 5-amino-2-metil-3-nitropiridina deseada. Al grupo amino se le permite reaccionar entonces con una combinación de agentes capaces de convertir el grupo amino a

un substituyente de cloro. Por ejemplo, a la 5-amino-2-metil-3-nitropiridina se le permite reaccionar con terc-butilnitrito, para producir la sal de diazonio correspondiente, seguido por la reacción con cloruro de trimetilsililo en un solvente aprótico, diclorometano por ejemplo, para producir 5-cloro-2-metil-3-nitropiridina. Al grupo cloro se le permite reaccionar con un agente capaz de efectuar una substitución sobre el anillo de piridina para producir el derivado de tiol correspondiente. Por ejemplo, al 5-cloro-2-metil-3-nitropiridina se le permite reaccionar con tiourea en una mezcla de ácido acético, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio para producir el 6-metil-5-nitro-2-piridintiol deseado. Al tiol resultante se le permite reaccionar con un reactivo capaz de oxidar el tiol al derivado del ácido sulfónico, por ejemplo peróxido de hidrógeno, oxono o gas de cloro. La oxidación se puede realizar ventajosamente usando gas de cloro como el agente oxidante en un solvente ácido, por ejemplo ácido clorhídrico 1N, con la formación concomitante del cloruro de sulfonilo deseado, correspondiente. Al cloruro de sulfonilo resultante se le permite reaccionar con

un agente capaz de convertirlo a la sulfonamida correspondiente, gas de amoniaco o una solución de amoníaco en un solvente apropiado tal como diclorometano, para proporcionar 6-metil-5-nitro-2-piridinsulfonamida. El grupo nitro se puede reducir entonces usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, paladio sobre carbono en la presencia de gas de hidrógeno como el agente de reducción por ejemplo, para producir la 5-amino-6-metil-2-piridinsulfonato deseado. Las reacciones de reducción típicamente se realizan en un solvente polar, prótico, metanol por ejemplo, y a temperaturas desde 20°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

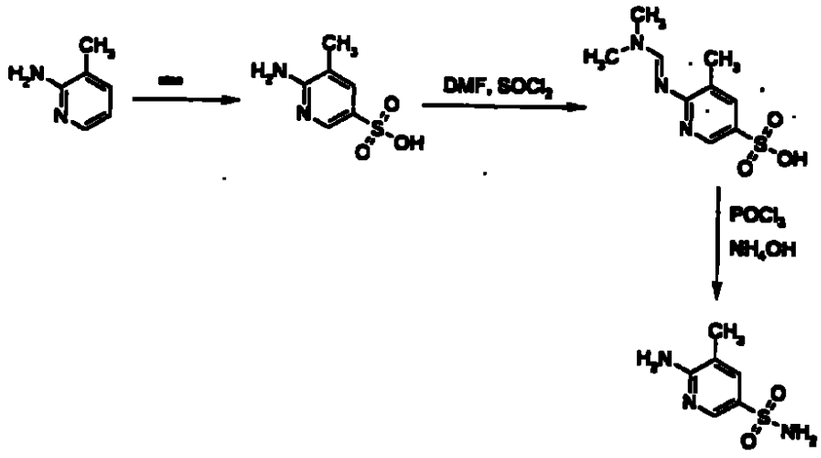
Esquema XXVII



Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V) en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es heterociclo, piridina por ejemplo, substituidos con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por los métodos mostrados posteriormente o por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, la 6-amino-5-metil-3-piridinsulfonamida se puede preparar como se mostró en el esquema XXVIII. A la 2-amino-3-metilpiridina comercialmente disponible se le permite reaccionar con un agente capaz de sulfonilar el anillo de piridina, por ejemplo óleo. Estas reacciones se realizan típicamente en una mezcla de 20% de SO3/H2SO4, a temperaturas que varían desde 75°C a 200°C, preferiblemente 160°C, para producir el ácido 6-amino-5-metil-3-piridinsulfónico. Al grupo amino se le permite reaccionar con una combinación de agentes capaces de efectuar la protección del grupo amino a partir de la oxidación en los pasos subsecuentes. Por ejemplo, al ácido 6-amino-5-metil-3-piridinsulfónico se le permite reaccionar con una mecla de N,N-dimetilformamida (DMF) y cloruro de tionilo, reactivos Vilsmier así llamados, para

producir el intermediario del ácido 6-[(dimetilamino)metiliden]amino-5-metil-3-piridinsulfónico deseado. A este compuesto se le permite reaccionar con una combinación de agentes capaces de convertir el ácido sulfónico al cloruro de sulfonilo correspondiente, seguido por la reacción con un agente capaz de convertir el cloruro de sulfonilo al derivado de sulfonamida correspondiente. Por ejemplo, al ácido 6-[(dimetilamino)metiliden]amino-5-metil-3-piridinsulfónico deseado, se le permite reaccionar con oxicloruro de fósforo para producir el cloruro de sulfonilo intermediario, seguido por la reacción con hidróxido de amonio, para producir la 6-amino-5-metil-3-piridinsulfonamida deseada.

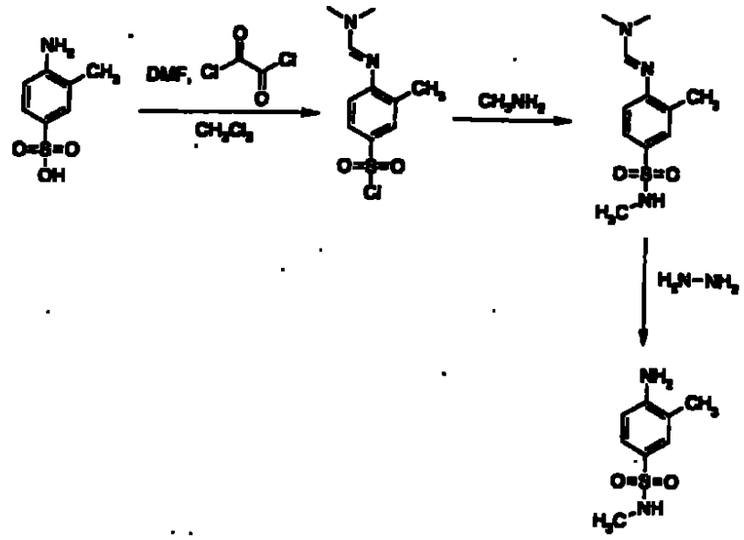
Esquema XXVIII



Los compuestos de la fórmula (XV) en donde 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 $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se defineron anteriormente, se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica o por el método mostrado en el Esquema XXIX. Por ejemplo, la 4-amino-N,3-dimetilbencensulfonamida se puede preparar a partir del ácido 4-amino-3-metilbencensulfónico comercialmente disponible por la reacción con una combinación de reactivos capaces de efectuar la protección del grupo amino a partir de la oxidación en los últimos pasos químicos. Por ejemplo, al ácido 4-amino-3-metilbencensulfónico se le permite reaccionar con N,N-dimetilformamida (DMF) y cloruro de oxalilo en diclorometano para efectuar la protección concomitante del grupo amino como la amidina correspondiente así como también convertir el ácido sulfónico al cloruro de sulfonilo deseado. Al cloruro de sulfonilo se le permite reaccionar con una amina, metil amina por ejemplo, para producir la 4-[(dimetilamino)metiliden]amino-N,3-

dimetilbencensulfonamida. El grupo protector de amidina se removió entonces usando clorhidrato de hidrazina.

Esquema XXIX

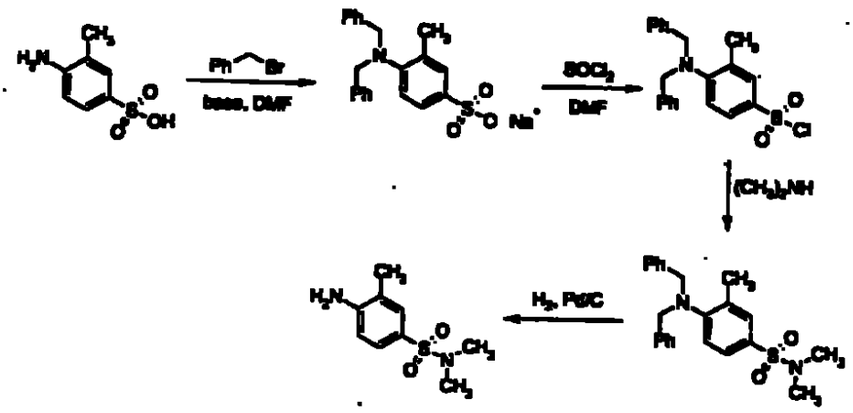


Alternativamente, los compuestos de la fórmula (XV), en donde R_{14} es hidrógeno, R_{15} es hidrógeno halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica o por el método mostrado en el Esquema XXX. Por ejemplo, la 4-amino-N,N,3-

trimetilbencensulfonamida se puede prepara por los métodos conocidos en la técnica o como se muestra en el Esquema XXX. Al ácido 4-amino-3-metilbencensulfónico comercialmente disponible se le permite reaccionar con un agente capaz de efectuar la protección del grupo amino a partir de la oxidación en los pasos sintéticos adicionales. Por ejemplo, al ácido 4-amino-3-metilbencensulfónico se le permite reaccionar con bromuro de bencilo en la presencia de una base, carbonato de potasio o sodio por ejemplo para producir el 4-(dibencilamino)-3-metilbencensulfonato de sodio. Estas reacciones típicamente se efectúan en un solvente aprótico, polar, N,N-dimetilformamida por ejemplo, a la temperatura que varía de 25°C a 125°C, preferiblemente 75-100°C. A la sal de sodio se le permite reaccionar con un agente capaz de convertir la sal al cloruro de sulfonilo correspondiente. Por ejemplo, al 4-(dibencilamino)-3-metilbencensulfonato de sodio producido se le permite reaccionar con cloruro de tionilo en N,N-dimetilformamida (DMF) para producir el cloruro de 4-(dibencilamino)-3-metilbencensulfonilo deseado. Estas reacciones

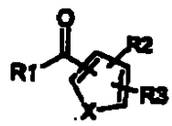
típicamente se realizan en un solvente aprótico, diclorometano por ejemplo, y a temperaturas desde 0°C a 75°C, preferiblemente 0°C. Al cloruro de sulfonilo se le permite reaccionar con una amina apropiada para producir la sulfonamida deseada. Por ejemplo, al cloruro de 4-(dibencilamino)-3-metilbencensulfonilo se le permite reaccionar con dimetilamina para dar la 4-(dibencilamino)-N,N,3-trimetilbencensulfonamida. A la sulfonamida se le permite reaccionar entonces con una combinación del agente capaz de efectuar la desprotección de la amina para producir el derivado de anilina deseado. Por ejemplo, a la 4-(dibencilamino)-N,N,3-trimetilbencensulfonamida deseada se le permite reaccionar con gas hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbono para efectuar la escisión de los grupos de protección del bencilo y producir la 4-amino-N,N,3-trimetilbencensulfonamida deseada.

Esquema XXX

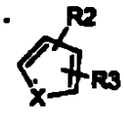


Los compuestos de la fórmula XVIII en donde R_2 es ya sea un grupo metoxi o hidroxi y R_1 y R_3 son como se definieron anteriormente, y X es un heteroátomo, preferiblemente oxígeno o azufre, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIX con compuestos de la fórmula X en donde R_1 es como se definió anteriormente y R_{10} es un halógeno, preferiblemente cloro, con la estipulación de que R_1 y R_3 son químicamente compatibles con las condiciones de reacción y que R_2, R_3 y R_1CO son regioquímicamente compatibles en tales reacciones. Estas reacciones, típicamente llamadas acilaciones de Friedel-Craft, se realizan de acuerdo con los procesos previamente descritos (véase, por ejemplo, Esquema X). Por ejemplo, al 3-metoxitiofeno (Esquema XXXI) se le permite reaccionar con

cloruro de benzoilo en reflujo de diclorometano en la presencia de cloruro de aluminio para producir cetona **664**.



XVIII

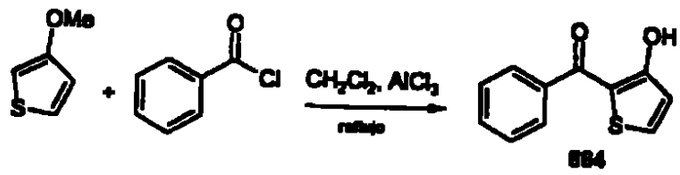


XIX



X

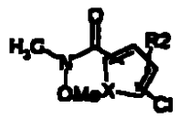
Esquema XXXI



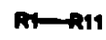
664

Los compuestos de la fórmula XVIII en donde R_1 y R_3 son como se definieron anteriormente y R_2 es metoxi y X es un heteroátomo, preferiblemente azufre u oxígeno, se pueden preparar a partir de la reacción de los

compuestos de la fórmula XX en la cual R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente con compuestos de XIII en la cual R_1 es como se definió anteriormente, y R_{11} es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo, con la estipulación de que R_1 y R_5 son químicamente compatibles con los pasos químicos subsecuentes y que la N,O-dimetilhidroxiacetamida, grupos R_2 y R_3 son regioquímicamente compatibles en una reacción. Típicamente, las condiciones para tales reacciones son similares a aquellas descritas para la síntesis de los compuestos de la fórmula XII.



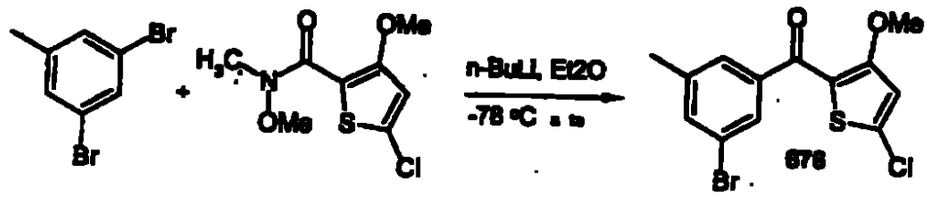
XX



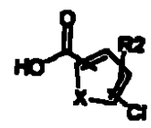
XIII

Por ejemplo, el 3,5-dibromotolueno en éter dietílico se trató con n-butil litio a -78°C. Después de 15 minutos a -78°C, a la especie de litio resultante se le permite reaccionar con **675** para producir la cetona deseada **676** (véase Esquema XXXIII).

Esquema XXXIII



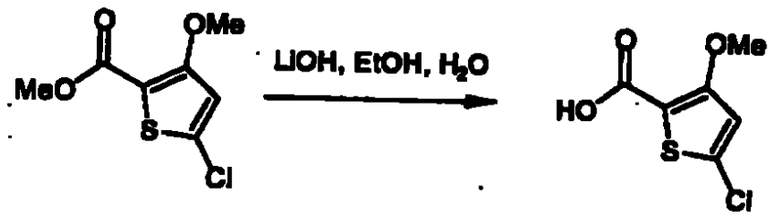
Finalmente, los compuestos de la fórmula XX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXI en donde R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente usando los procedimientos previamente descritos para la síntesis de los compuestos de la fórmula X (véase el Esquema VII).



XXI

Los compuestos de la fórmula XXI, se pueden preparar, a su vez, de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura. Véase por ejemplo *Synthesis*, **1984**, 847 para la síntesis de **673** el cual después de la hidrólisis proporcionó el compuesto **674** (Esquema XXXIV).

Esquema XXXIV



673 674

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, 477, 490, 495, 496, 507, 511, 514, 515, 518, 519, 522, 523, 526, 527, 529, 530, 532, 533, 537, 538, 540, 541, 543, 544, 546, 553, 556, 558, 559, 561, 562, 567, 568, 572, 573, 576, 577, 582, 584, 585, 588, 589, 595, 602, 603, 608, 611, 612, 616, 620, 621, 638, 639, 648, 653, 661, 662, 671, 676, 677, útiles 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 vía preferida 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 dia y en forma más preferida en el rango de 0.5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por día 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 podrían 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 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 transdérmica, 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 puede preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Tales métodos representan una característica adicional de la presente invención 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 de 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.

Los compuestos adecuados 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 compuesto activo es de aproximadamente 1% a 25%, preferiblemente en forma aproximada de 3% a 15%. 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 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 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) 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.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de los ingredientes activos, como se citó 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 únicamente 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:

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 el 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.

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 purificación adicional.

Procedimiento general III: Saponificación de ésteres de etilo a los ácidos carboxílicos

Un matraz de fondo redondo se equipó con un agitador, nitrógeno a demanda y se chorreó con nitrógeno. Al matraz o 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 litío (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 clorhídrico 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 aromáticas usando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC)

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

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 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: 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 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. 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, seguid 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 separados que contiene 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 bor

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador, nitrógeno a demanda, y un embudo de adición 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 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 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 reflujo (150°C) por 1-7 días. La mezcla se filtró 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 enfrió 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 carbono (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.

Procedimient 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 (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 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó como se describe en los casos individuales.

Procedimiento general XVI. 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.

Procedimiento general XV: Cianación mediada con paladio de derivados de benzofenona

La bromobenzofenona apropiada se trató de acuerdo con los procedimientos delineados por Anderson et al. en *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8224-8228. En un matraz secado por calor, fijado con un condensador de reflujo, se colocó la bromo- o trifluorometilsulfonil-benzofenona (1 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10-20%), yoduro de cobre (2 eq relativos a paladio), cianuro de sodio (2 eq), y propionitrilo (0.5-1.0 M en bromobenzofenona). La mezcla se purgó con N_2 por 30 min previo al uso. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó hasta que el análisis de TLC mostró la desaparición completa del material de partida (1-16 h). La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró in vacuo. Los productos correspondientes se purificaron como se describió en cada ejemplo.

Procedimient general XVI: Síntesis de N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]acetamida y N-[4-(alquil y dialquilaminosulfonil)-2-metilfenil]acetamidas

El cloruro de sulfonilo **464** (1-100 mmol) se agregó a la solución de la amina apropiada en piridina (1-10 ml/mmol amina) y la solución resultante se agitó por 1-48 h bajo nitrógeno. Se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y los productos orgánicos se concentraron in vacuo. Los productos resultantes se purificaron entonces por cromatografía instantánea para dar la sulfonamida protegida con acetilo apropiada.

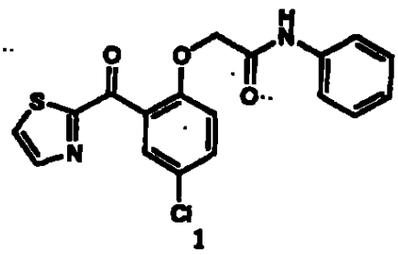
Procedimiento general XVII: Desacetilación de N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]acetamida y N-[4-(alquil y dialquilaminosulfonil)-2-metilfenil]acetamidas

La sulfonamida apropiada (1-100 mmol) se agregó a una solución de etanol (1-50 ml), agua (0-5 ml), y ácido clorhídrico (1-28.9 M, 1-50 ml) en un tubo de prueba grande. Luego la mezcla se

calentó, con agitación, a 60°C por 1-36 h. A la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Los productos resultantes se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, luego se purificaron por cromatografía instantánea usando 95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para dar la anilina deseada.

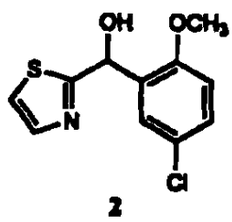
Ejemplos:

Ejemplo 1:



1

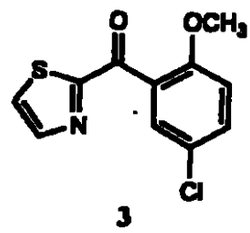
Paso A:



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 permitió agitarse a -78°C por 30 min., después de este periodo se agregó 2-tiazolcarboxaldeído (4.53 g, 40.04 mmol) puro, resultando en una solución morada. A la mezcla se 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 separación que contiene éter 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 blanco. El sólido 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).

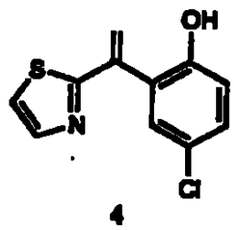
Paso B:



3

2 (5.21 g, 20.6 mmol), dióxido de manganeso (17.66 g, 203.1 mmol) y cloruro de 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).

Paso C:



4

3 (4.96 g, 19.6 mmol), en CH_2Cl_2 (60 ml) se enfrió a -78°C y se agregó por 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 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 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 $MgSO_4$, y los solventes se removieron bajo presión reducida. El producto se aisló por cromatografía instantánea 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),

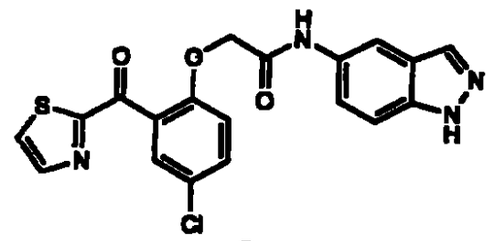
7.53 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 1H).

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 calentó a 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),

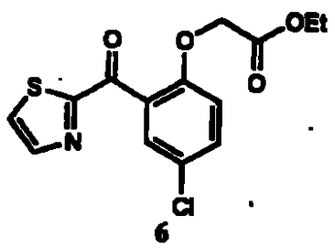
7.51 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H).

Ejemplo 2:



5

Paso A:

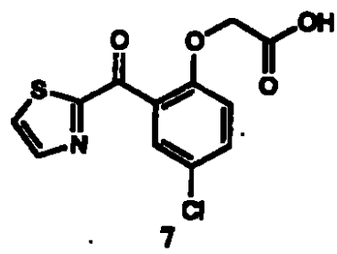


6

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

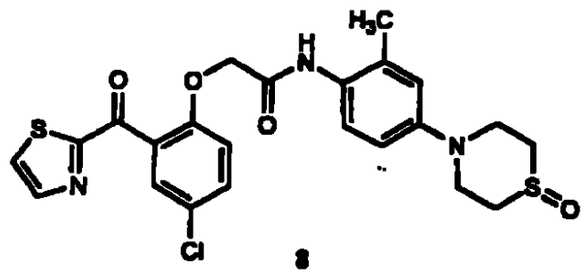
Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III, éster 6 (3.1 g, 9.6 mmol), THF (30 ml), agua (10 ml), EtOH (10 ml) y LiOH (1.0 g, 23:8 mmol). El producto se utilizó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.30 (d, J = 3Hz, 1H), 8.15 (d, 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%). ^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).

Ejemplo 3:

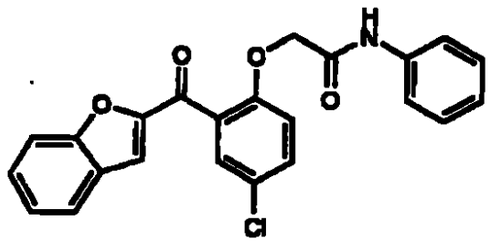


8

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

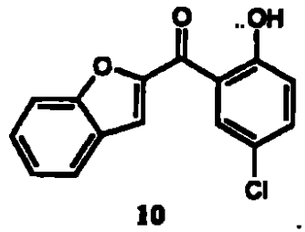
sólido canela (0.09 g, 34%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2:21 (s, 3H).

Ejemplo 4



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

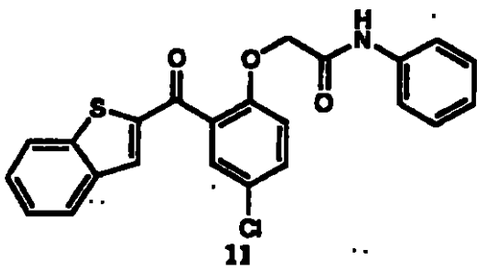
general V. El cloruro ácido se utilizó inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2.16 g, 15.15 mmol), $AlCl_3$ (3.01 g, 22.57 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. El compuesto **10** se purificó por cromatografía instantánea usando 7:3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar **10** como un sólido amarillo (2.39 g, 57%). ^1H 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'-cloroacetaniluro (0.10 g, 0.59 mmol), K_2CO_3 (0.50 g, 3.62 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se calentó a 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,

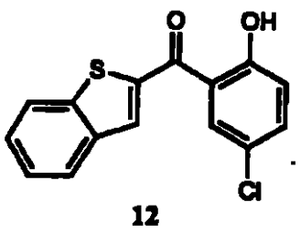
se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar **9** como un sólido blanco (0.12 g, 58%), ^1H NMR ($CDCl_3$, 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).

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

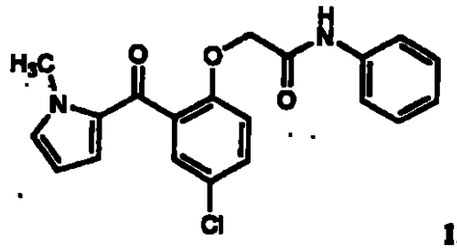
utilizaron para preparar el cloruro ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento general V. Se utilizó cloruro ácido inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2.08 g, 14.59 mmol), $AlCl_3$ (3.15 g, 23.62 mmol) y CH_2Cl_2 (35 ml) de acuerdo con el procedimiento general I. El compuesto **12** se purificó por cromatografía instantánea usando 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'-cloroacetanilluro (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 orgánica se colectó y se lavó con

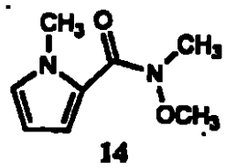
agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar un sólido blanco (0.27 g, 52%), ^1H NMR ($CDCl_3$, 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).

Ejemplo 6



13

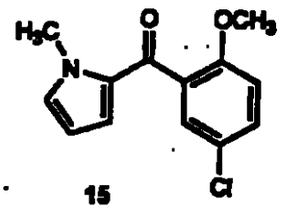
Paso A:



14

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 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 vertió entonces en un embudo separador que contiene cloroformo y agua. La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para producir un aceite café 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

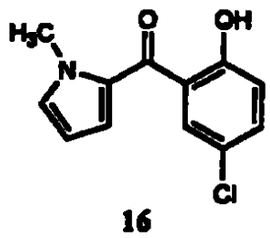


15

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda, se le colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (5.97 g, 26.95 mmol) y THF (75 ml). La solución 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 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 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 aceite claro, viscoso, el cual se utilizó en

reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

Paso C:



16

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 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

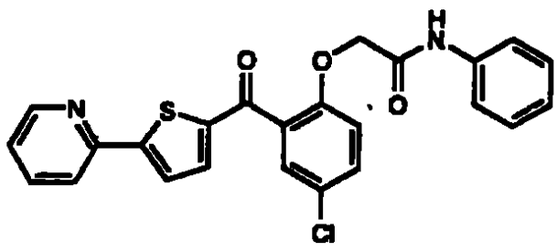
subsecuentes sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.65 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).

Paso D:

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 separado 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%). ^{1}H 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,

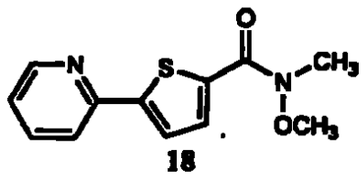
2H), 7.16 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.17 (s, 3H).

Ejemplo 7



17

Paso A:

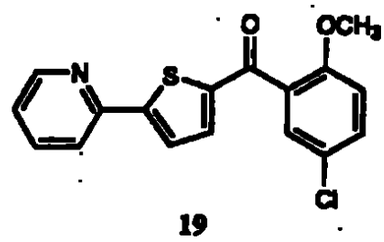


18

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 colocaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.63 g, 16.71 mmol), Et_2N (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 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 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).

Paso B:

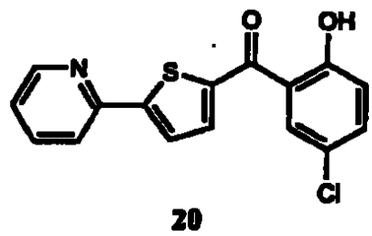


19

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%). ^{1}H 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).

Paso C:



20

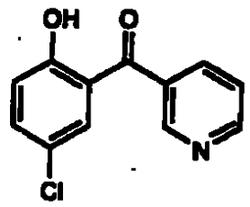
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron cetona 19 (1.42 g, 4.31 mmol) y CH_2Cl_2 (70 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y tribromuro de boro (20 ml de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 20 mmol) se agregó por una jeringa. A la mezcla roja obscura 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 presión reducida para dar un sólido canela (1.32 g, 97%). ^1H 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).

Paso D:

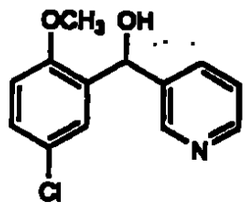
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron fenol **20** (0.13 g, 0.42 mmol), 2'-cloroacetaniluro (0.10 g, 0.57 mmol), K_2CO_3 (0.29 g, 2.09 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 18 h, después de este tiempo se le 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%). ^{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

Paso A:

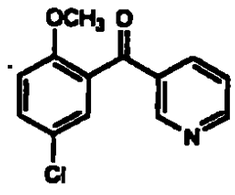


22

En un matraz de fondo rendondo 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 solución resultante se le permitió 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 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).

Paso B:



23

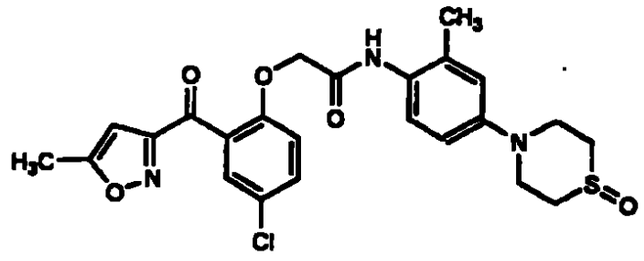
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron alcohol **22** (6.97 g, 28 mmol), dióxido de manganeso (MnO_2, 20.27 g, 233 mmol) y $CHCl_3$ (200 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo por 1 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse 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 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 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

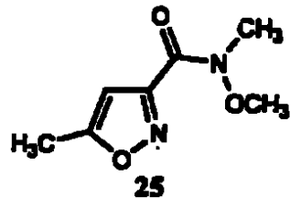
a -78°C por 1 h, después de este tiempo se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó por 30 min adicionales. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo y el sistema de dos fases resultante se agitó por 30 min. La misma se vertió entonces en un embudo separador que 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

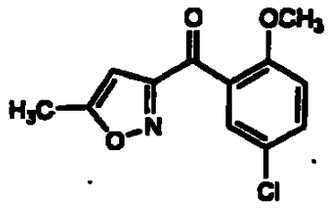
Paso A:



25

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 solución resultante se enfrió 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 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 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).

Paso B:

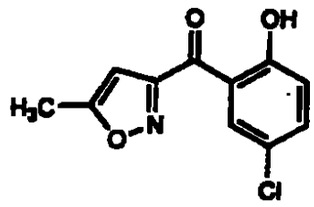


26

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 enfrió a -78°C y se agregó por 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. 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, 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%). ^{1}H 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).

Paso C:

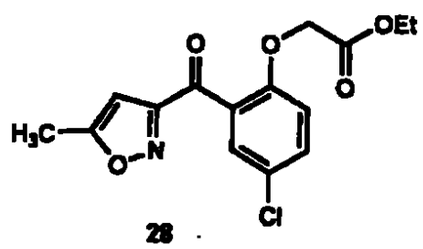


27

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 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 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 purificación adicional.

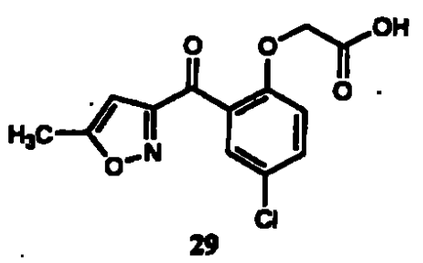
Paso D:



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 producción adicional.

Paso E:



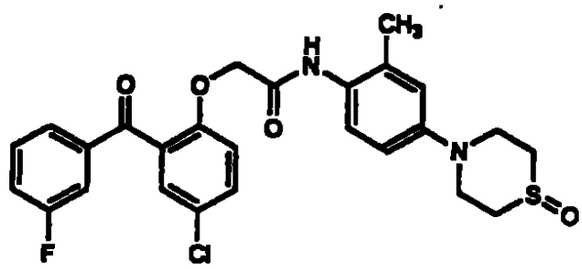
29

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 purificación adicional.

Paso F:

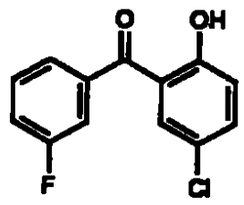
El ácido **29** (0.215 g, 0.727 mmol), HOBt (0.112 g, 0.829 mmol), EDAC (0.198 g, 1.03 mmol), Et_2N (0.25 ml, 1.79 mmol), DMF (5 ml) y sulfóxido **399** (0.198 g, 0.884 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente para proporcionar **24** como un sólido canela (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).

Ejemplo 10:



30

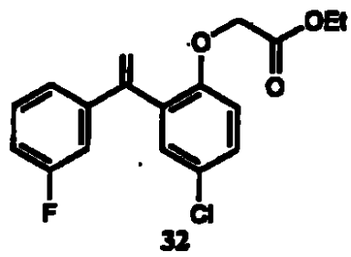
Paso A:



31

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I el 4-cloroanisol (4.06 g, 28.47 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoilo (4.53 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 el **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).

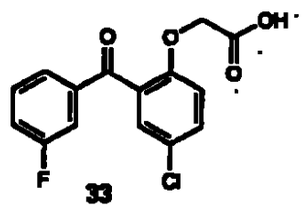
Paso B:



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 purificación adicional.

Paso C:



33

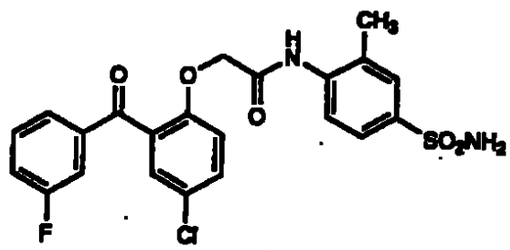
El éster **32** (10 mmol), THF (30 ml), EtOH (10 ml), agua (10 ml) y LiOH (1.02 g, 24.31 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III para dar **33** como un sólido blanco (3.01 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.71-

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%). ^1H 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).

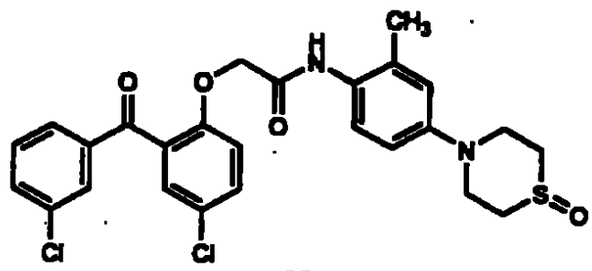
Ejemplo 11:



34

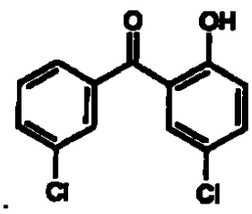
El ácido carboxílico **33** (0.224 g, 0.726 mmol), cloruro de oxalilo (0.2 ml, 2.29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V. En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0.158 g, 0.848 mmol), Et_3N (0.25 ml, 1.79 mmol) y acetonitrilo (CH_3CN, 8 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y el cloruro ácido (en 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 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 **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

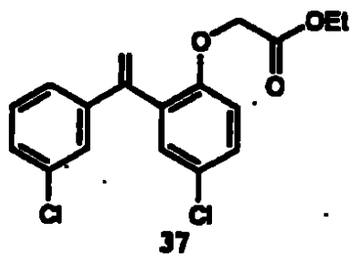
Paso A:



36

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I el 4-cloroanisol (4.02 g, 28.19 mmol), cloruro de 3-clorobenzoilo (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).

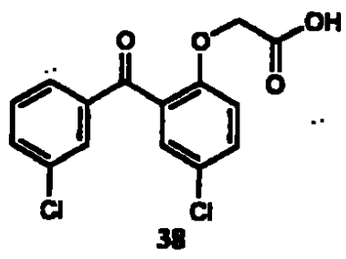
Paso B:



37

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 purificación adicional.

Paso C:



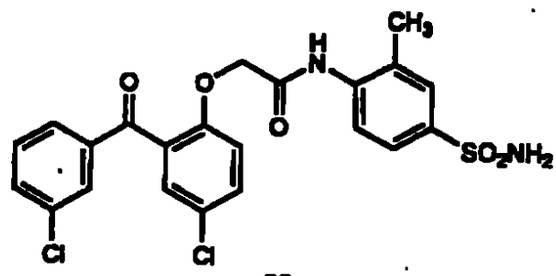
38

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 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 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).

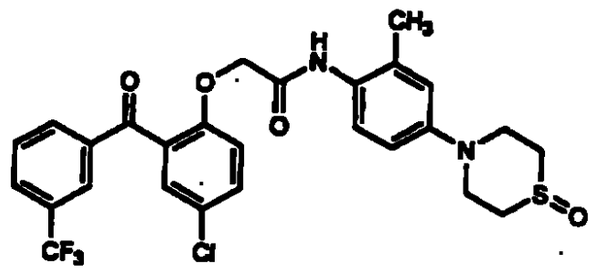
Ejemplo 13:



39

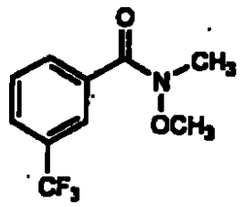
El ácido carboxílico **38** (0.229 g, 0.704 mmol), cloruro de oxalilo (0.2 ml, 2.29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V. En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0.156 g, 0.838 mmol), Et_3N (0.25 ml, 1.79 mmol) y CH_3CN (8 ml). El cloruro ácido (en 2 ml de CH_3CN) se agregó por goteo durante varios minutos. A la solución resultante se le 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 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:

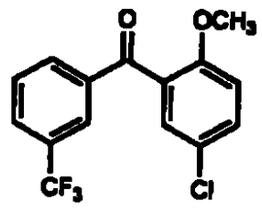


41

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-trifluorometilbenzoil (4 ml, 5.53 g, 26.52 mmol) se agregaron por goteo durante varios minutos. A la solución 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

colectó 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 purificación adicional.

Paso B:

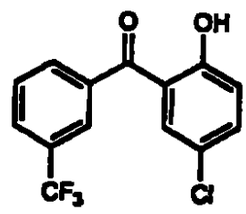


42

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 purificación adicional.

Paso C:

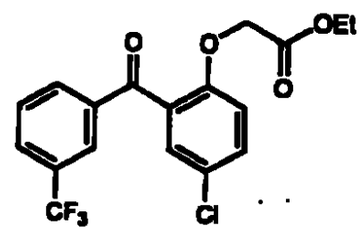


43

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:

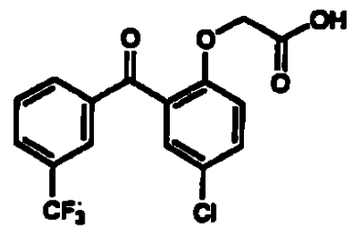


44

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 purificación adicional.

Paso E:



45

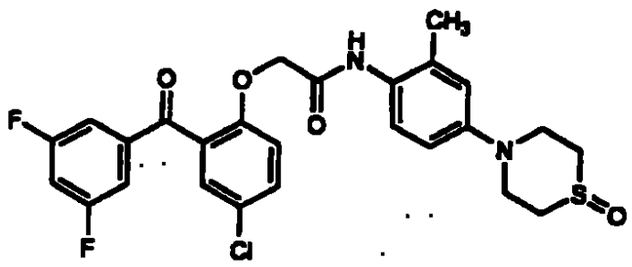
Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV el éster **44** (6.28 g, peso crudo, 16.24 mmol), THF (50 ml), agua (25 ml) y EtOH (25 ml). La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó el ácido **45** como un sólido blanco (2.81 g, 48%) el cual se utilizó sin purificación adicional.

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

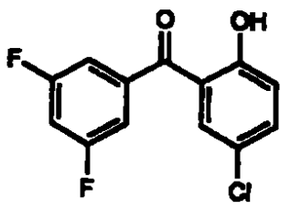
CH_2Cl_2/CH_3OH para proporcionar 40 como un sólido blanquecino (0.23 g, 70%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.19 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 1H), 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:



46

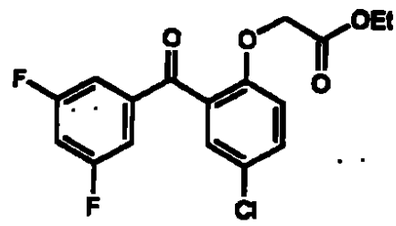
Paso A:



47

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).

Paso B:

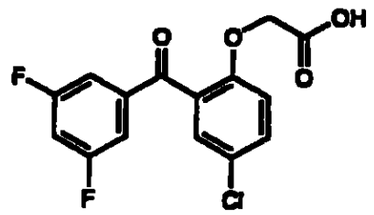


48

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 purificación adicional.

Paso C:



49

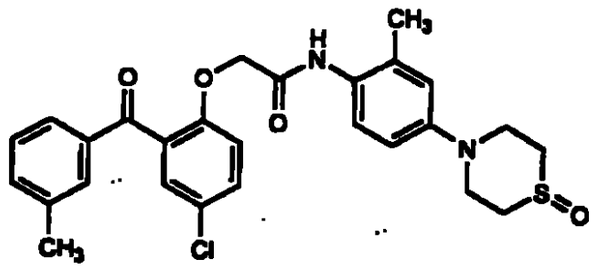
El éster **48** (10 mmol), THF (50 ml), agua (25 ml) y EtOH (25 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general III. La remoción de los solventes bajo presión reducida dio 49 como un sólido blanco, el cual se utilizó en las reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

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

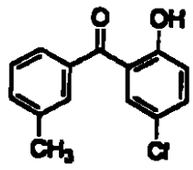
cromatografía instantánea usando 95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente, seguido por trituración con Et_2O, se proporcionó **46** como un sólido blancuzco (0.24 g, 74%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.73 (s, 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).

Ejemplo 16



50

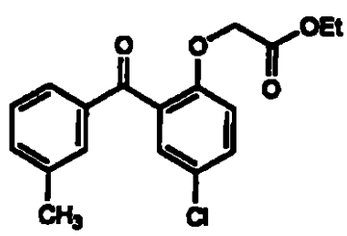
Paso A:



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 cromatografía 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).

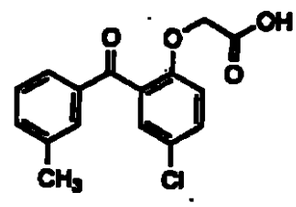
Paso B:



51

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 purificación adicional.

Paso C:



52

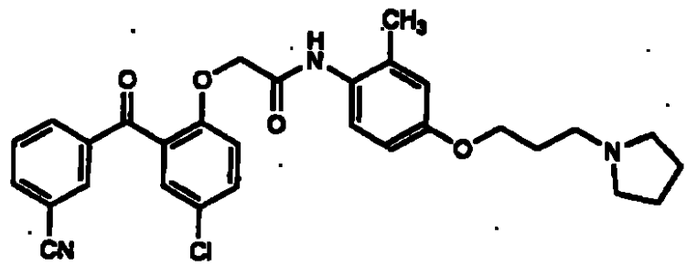
El éster **51** (6.3 mmol), hidróxido de litio (0.700 g, 16.68 mmol), THF (20 ml), agua (10 ml) y EtOH (10 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general III. La remoción de los solventes bajo presión reducida proporcionó **52** como un sólido blanco (1.82 g, 96%) el cual se utilizó sin purificación 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,

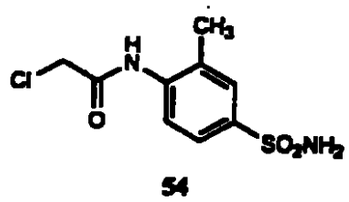
8H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo 17



53

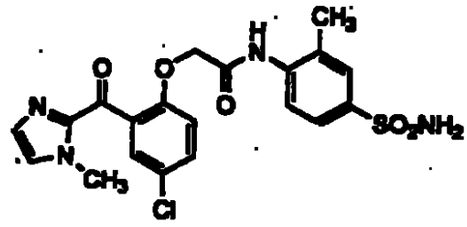
El ácido carboxílico **129** (0.316 g, 1.00 mmol), amina **143** (0.241 g, 1.03 mmol), EDAC (0.251 g, 1.31 mmol), HOBt (0.167 g, 1.24 mmol) y DMF (5 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV, con la excepción que no se utilizó Et_2N. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 $CHCl_3/CH_3OH$ como eluyente para proporcionar **53** como un polvo canela (0.082 g, 15%).



54

En un matraz de fondo redondo se colocaron anilina **466** (0.246 g, 1.32 mmol), Et_2N (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 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 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).

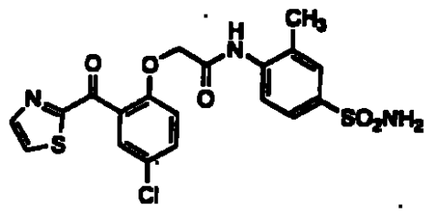
Ejemplo 18



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 permitió calentarse a reflujo y se agitó durante la noche. A la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente 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 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).

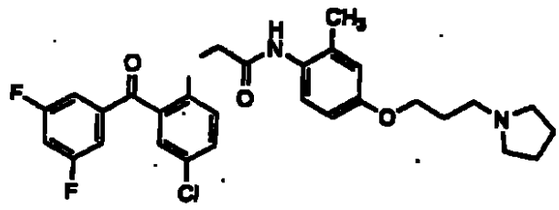
Ejemplo 19



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).

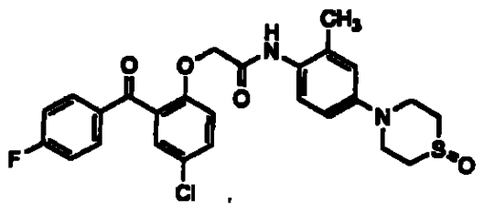
Ejemplo 20



57

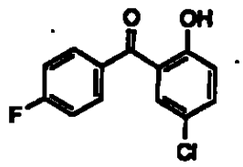
Se utilizaron ácido **49** (0.351 g, 1.07 mmol), amina **143** (0.253 g, 1.08 mmol), EDAC (0.341 g, 1.78 mmol), HOBt (0.193 g, 1.43 mmol) y DMF (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV, con la excepción de que ningún Et_3N fue usado. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 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



58

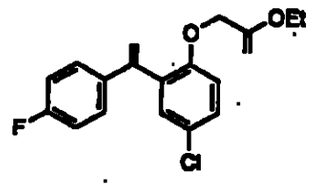
Paso A:



59

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%).

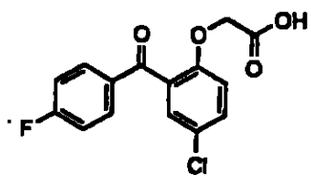
Paso B:



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

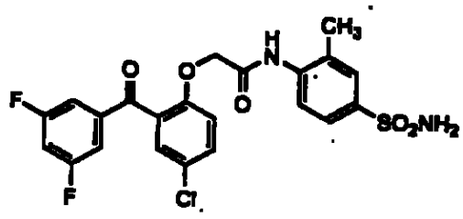
Se utilizaron éster **60** (4.7 g, 13.9 mmol), hidróxido de litio (1.45 g, 34.56 mmol), agua (20 mL), THF (40 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III para

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 instantánea 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).

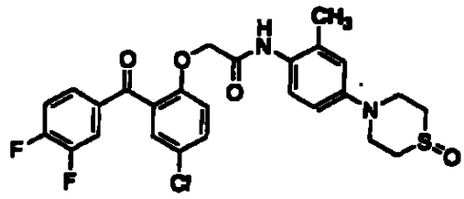
Ejemplo 22



62

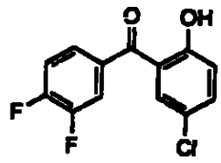
Se utilizaron ácido carboxilico **49** (0.123 g, 0.377 mmol), cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.15 mmol), DMF (2 gotas) y cloroformo (5 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido, sulfonamida **466** (0.07 g, 0.37 mmol), $NaHCO_3$ (0.13 g, 1.55 mmol), agua (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



63

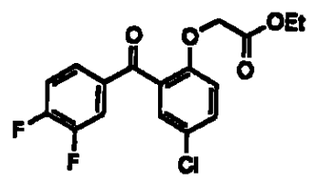
Paso A:



64

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).

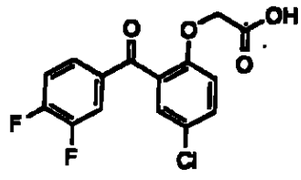
Paso B:



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

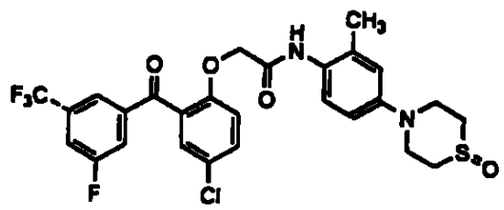
Se utilizaron éster **65** (3,39 g, 9.56 mmol), hidróxido de litio (0.80 g, 19.07 mmol), agua (20 mL), THF (40 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III para

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

Paso D:

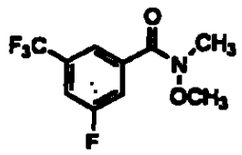
Se utilizaron ácido carboxílico **66** (0.146 g, 0.447 mmol), sulfóxido **399** (0.096 g, 0.429 mmol), EDAC (0.183 g, 0.955 mmol), HOBt (0.077 g, 0.569 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2/CH_3OH como 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

Paso A:

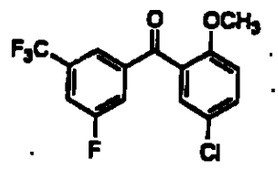


68

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 solución 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

adicional. ^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).

Paso B:

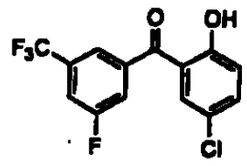


69

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda fueron cclocados 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

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 aceite 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:

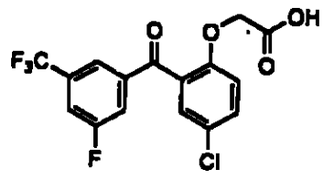


70

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

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 aceite 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).

Paso D:



71

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

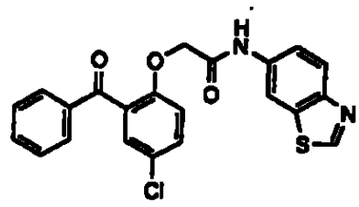
acuerdo al procedimiento general II para proporcionar el éster como un aceite amarillo viscoso el cual se usó sin ninguna purificación adicional. Se utilizaron éster (6.83 g, 16.88 mmol), hidróxido de litio (1.42 g, 33.84 mmol), agua (20 mL), THF (50 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general 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 cromatografía 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).

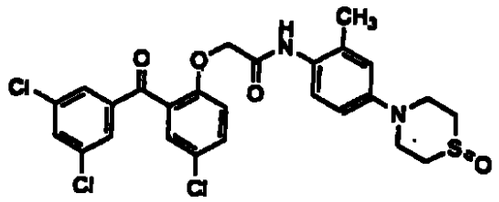
Ejemplo 25



72

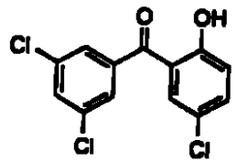
Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0.195 g, 0.65 mmol), 6-aminobenztiazol (Lancaster, 0.105 g, 0.70 mmol), EDAC (0.23 g, 1.20 mmol), HOBt (0.105 g, 0.78 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV, con la excepción que no se usó Et_3N. El producto se purificó por cromatografía instantánea 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).

Ejemplo 26



73

Paso A:

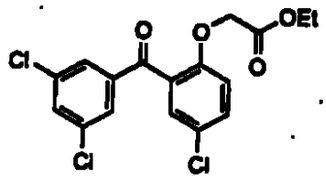


74

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).

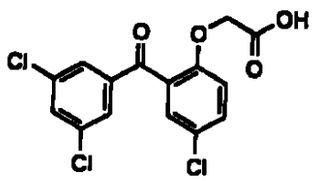
Paso B:



75

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:



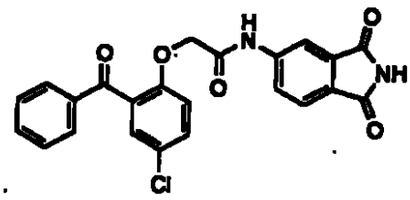
76

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%).

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), 7.62-7.59 (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).

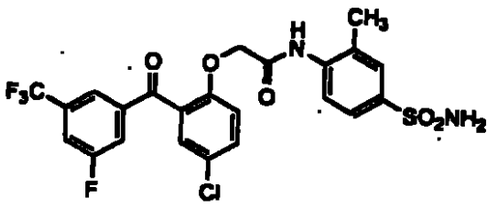
Ejemplo 27



77

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 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

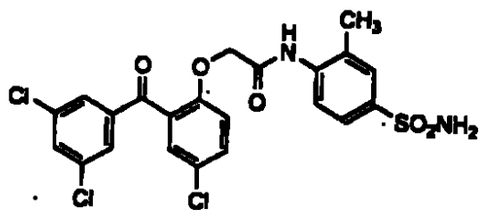


78

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 purificación adicional. Se utilizaron cloruro ácido, sulfonamida **466** (5.12 g, 27.49 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

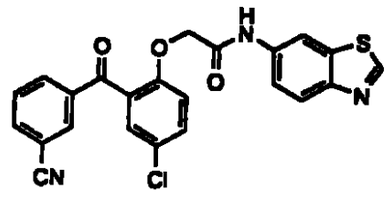


79

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 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).

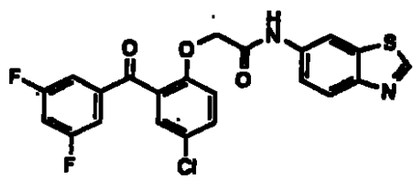
Ejemplo 30



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 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).

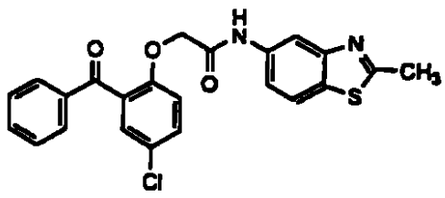
Ejemplo 31



81

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 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).

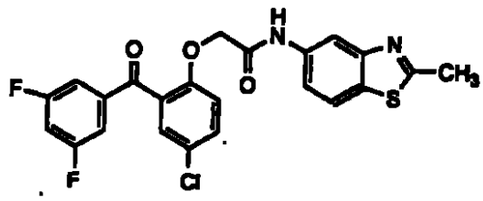
Ejemplo 32



82

Se utilizaron ácido carboxilico **105** (0.129 g, 0.43 mmol), cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (3 mL) ara 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, 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).

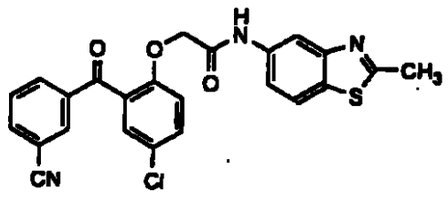
Ejemplo 33



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 = Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9, 1H), 7.58-7.48 (m, 5H), 7.25 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.80 (s, 3H).

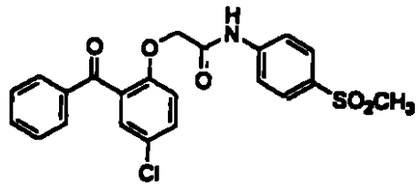
Ejemplo 34



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 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).

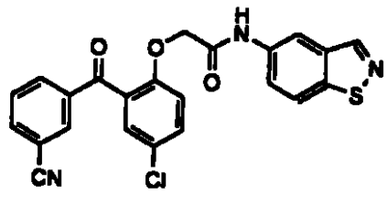
Ejemplo 35



85

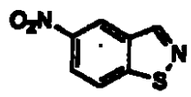
Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0.104 g, 0.347 mmol), cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.15 mmol), DMF (4 gotas) y diclorometano (4 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. Se utilizaron cloruro ácido, 4-metilsulfonilanilina (0.06 g, 0.350 mmol), $NaHCO_3$ (0.214 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), 7.66-7.47 (m, 5H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H).

Ejemplo 36



86

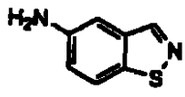
Paso A:



87

Dentro de una bomba de Parr activada se colocaron 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (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, 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

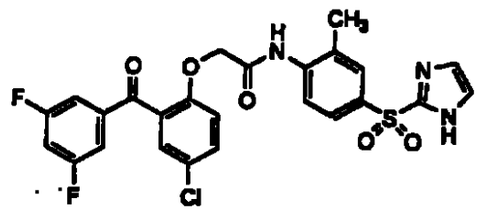
Se adicionaron el compuesto **87** (1.26 g, 6.97 mmol), gránulos de hierro (1.89 g, 33.84 mmol), ácido clorhídrico concentrado (7 mL) y etanol (35 mL) al matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó por 2 h, después de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. la mezcla 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 para producir el **88** como un sólido color canela (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, 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

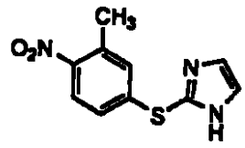
procedimiento general V. Se utilizaron cloruro de ácido, amina **88** (0.063 g, 0.419 mmol), $NaHCO_3$ (0.173 g, 2.06 mmol), agua (0.5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir un sólido amarillo. El sólido se lavó con varias porciones de éter y se secó in vacuo para proporcionar el **86** como un sólido amarillo (0.083 g, 47%).

Ejemplo 37



89

Paso A:

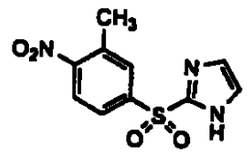


90

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 naranja el cual se usó sin purificación. ^1H 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:

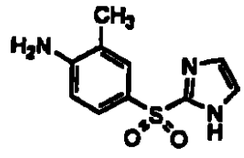


91

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, 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 **91** como un sólido blanco (0.092 g, 67%). ^1H 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).

Paso C:



92

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

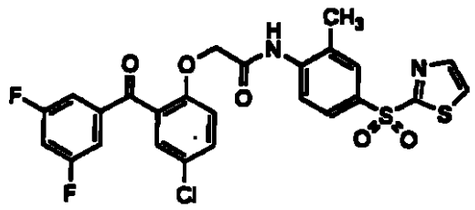
hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente a 40 psig. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min, después de este tiempo el frasco se despresurizó y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **92** como 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), 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

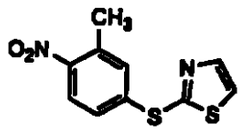
producir el **89** como un sólido color canela (0.105 g, 62%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.74 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.70-7.27 (m, 10H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

Ejemplo 38



93

Paso A:

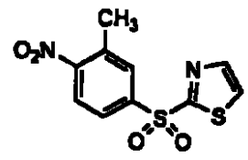


94

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, 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).

Paso B:

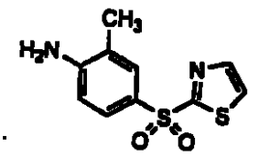


95

En un matraz de fondo redondo se colocaron el compuesto **94** (0.103 g, 0.41 mmol), ácido 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 MHz) δ 8.10-8.00 (m, 4H), 7.73 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

Paso C:



96

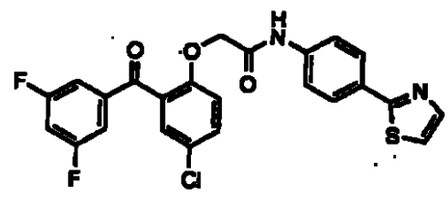
En un frasco de Parr se colocaron el compuesto **95** (0.074 g, 0.34 mmol), Pd/C (0.018 g, 10% p/p), y etanol (2 mL). El frasco se purgó con hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente a 45 psig. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min, después de este tiempo los solventes se eliminaron 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).

Paso D:

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0.104 g, 0.31 mmol), cloruro de oxalilo (0.69 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%). ^{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).

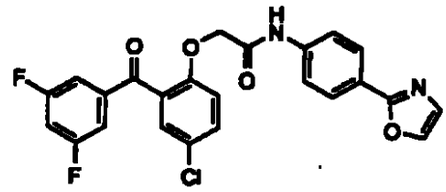
Ejemplo 39



97

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).

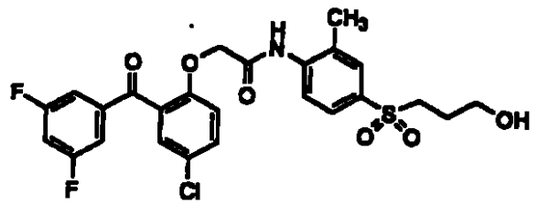
Ejemplo 40



98

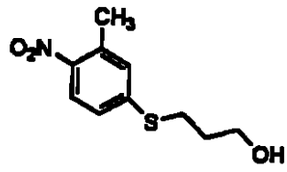
Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0.112 g, 0.343 mmol), cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.15 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (3 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. Se utilizaron el cloruro ácido, la anilina (preparada de acuerdo al método de Brown, E.V., *Journal 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:

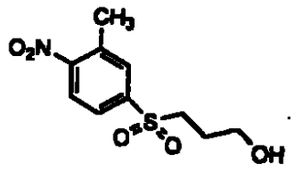


100

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), 3-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:

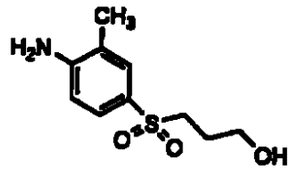


101

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). La solución de oxona se adicionó por goteo 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 vacuc para proporcionar el **101** como un sólido amarillo (7.91 g, 95%).

Paso C:



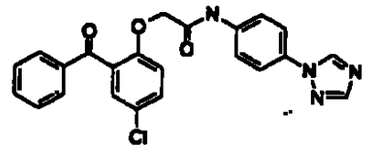
102

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 hidrógeno a 40 psig. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h, después de este tiempo se filtró a través de una almohadilla de celite, 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:

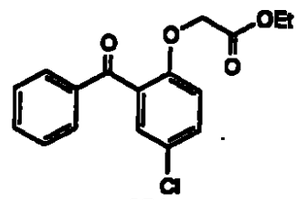
Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0.302 g, 0.924 mmol), cloruro de oxalilo (0.15 mL, 1.72 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (10 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. Se utilizaron el cloruro ácido, amina **102** (0.190 g, 0.86 mmol), $NaHCO_3$ (0.323 g, 4.16 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:



103

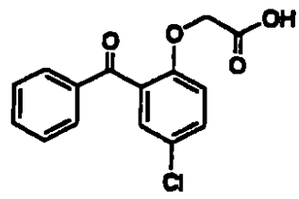
Paso A:



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. ^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).

Paso B:



105

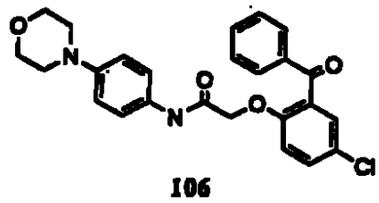
Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general III usando **104** (19.6 g, 62 mmol) y $LiOH.H_2O$ (3.18 g, 76 mmol) en etanol (250 mL) y agua (70 mL) agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno, secando ($MgSO_4$) y eliminado el solvente, se 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 eliminando el solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre silice con 4% de metanol en cloruro de metileno como el eluyente. Este dio 0.039 g (3%) del **103** como un sólido blanco. ^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).

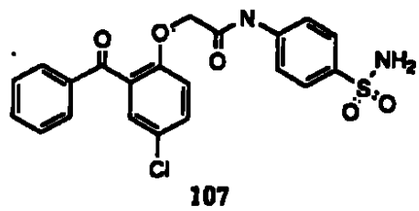
Ejemplo 44:



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:

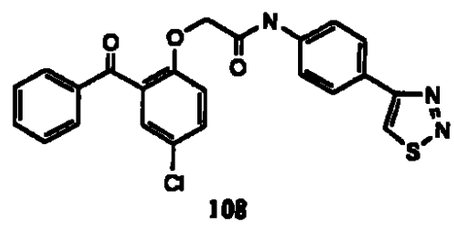


107

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).

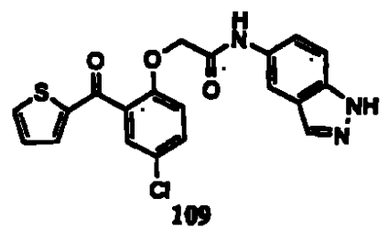
Ejemplo 46:



108

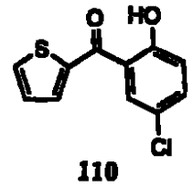
Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del **103** y usando 4-(4-aminofenil)-1,2,3-tiadiazol como la anilina, se obtuvo un rendimiento del 20% del **108** como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.7 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4-8.1 (m, 112H), 9.41 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

Ejemplo 47:



109

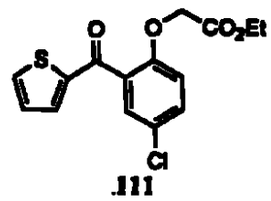
Paso A:



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 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).

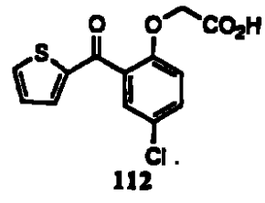
Paso B:



111

Esta reacción 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).

Paso C:



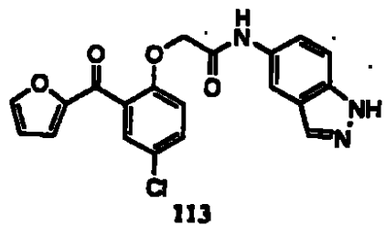
112

Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento del 22% del **112** como un sólido. ^{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:

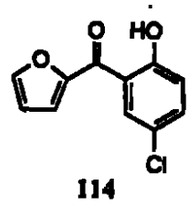
Esta reacción funcionó de acuerdo al procedimiento general IV usando el **112** (0.14 g, 0.43 mmol), HOBT (0.06 g, 0.43 mmol), 5-aminoindazol (0.06 g, 0.43 mmol), EDAC (0.08 g, 0.43 mmol) y trietilamina (0.12 mL, 0.86 mmol). Se obtuvo un rendimiento del 23% del **109** después de la purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de metanol en cloruro de metileno. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 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), 7.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 9.8 (s, 1H), 13 (s, 1H).

Ejemplo 48:



113

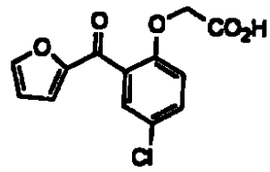
Paso A:



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).

Paso B:



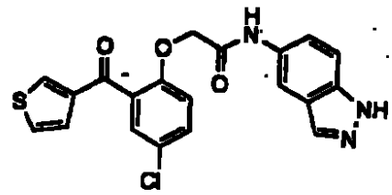
115

Una mezcla del **114** (1 g, 4.49 mmol) bromoacetato de etilo (0.5 mL, 4.49 mmol) y carbonato de potasio (3.17 g, 22.45 mmol) se agitó en acetona (50 mL) por 24 h. A esta se adicionó NaOH 1N hasta que el sólido se disolvió. Esta solución de NaOH se extrajo una vez con acetato de etilo y luego se acidificó con HCl 1N. Seguida por la extracción con acetato de etilo. Después del secado ($MgSO_4$) y eliminación del solvente in vacuo, el producto crudo se volvió a cristalizar con hexano/acetato de etilo. El compuesto **115** se colectó (1g, 79%) como un sólido 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:

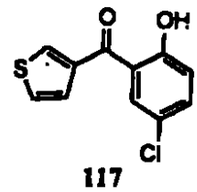
Siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general IV usando 5-indazol, se obtuvo un rendimiento del 61% de **113** como un sólido. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 6.8 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H), 8.06 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 10 (s, 1H), 13 (s, 1H).

Ejemplo 49:



116

Paso A:

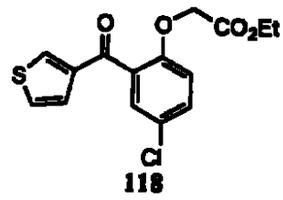


117

Una mezcla de 3-tiofencarboxil en ácido (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 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 silice 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).

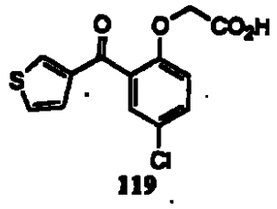
Paso B:



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), 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:



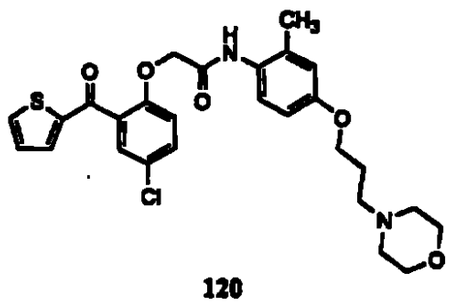
119

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 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.8 (s, 1H), 13 (s, 1H).

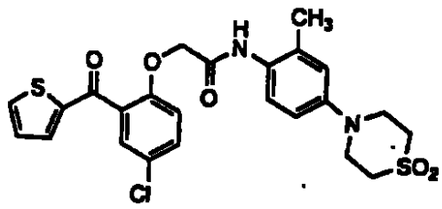
Ejemplo 50:



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).

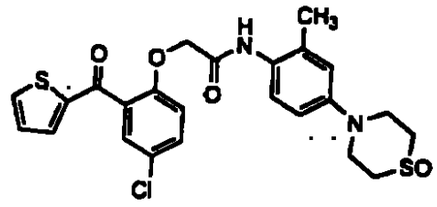
Ejemplo 51:



121

Siguiendo el procedimiento general IV usando 4-morfolinsulfonilo-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:

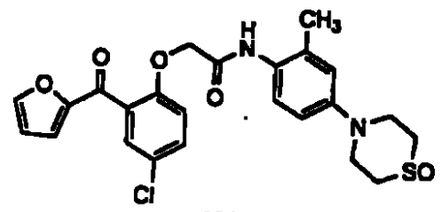


122

Siguiendo el procedimiento general IV usando 4-morfolinsulfonil-2-metileanilina, 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).

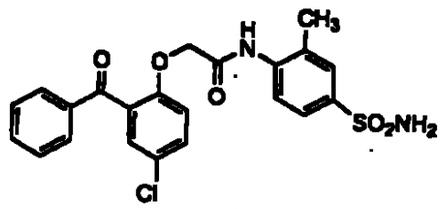
Ejemplo 53:



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-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).

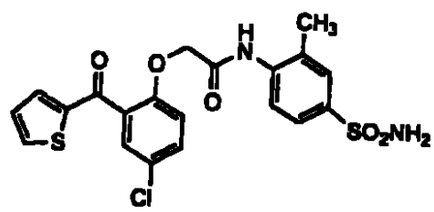
Ejemplo 54:



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).

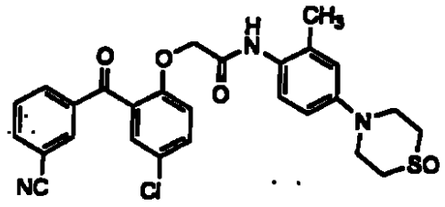
Ejemplo 55:



125

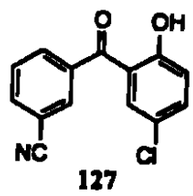
Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del compuesto **103**, se obtuvo un rendimiento del 42% del **125** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 3% de metanol en cloruro de metileno. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 4.8 (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:

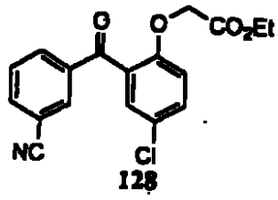


127

Siguiendo el procedimiento general I, se obtuvo un rendimiento del 9% del **127** después de la cromatografía de columna instantánea sobre

gel de sílice 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), 8-8.1 (m, 2H), 10.4 (s, 1H).

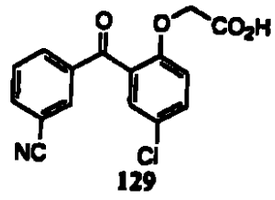
Paso B:



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:



129

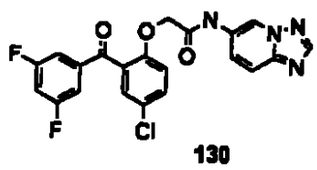
Siguiendo el procedimiento general III, se obtuvo un rendimiento cuantitativo del **129** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)

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 instantánea sobre gel de sílice 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).

Ejemplo 57:

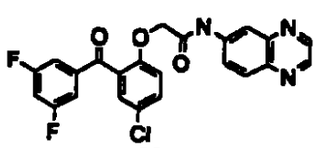


130

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 metodo 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 eluído 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, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

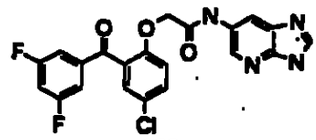
Ejemplo 58:



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 rendimiento del 15%. 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).

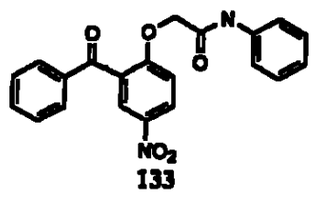
Ejemplo 59:



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 título 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, 6(5), 759) 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 eluído 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:

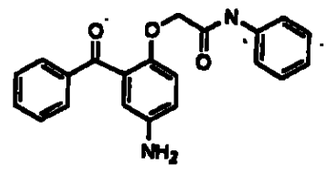


133

2-hidroxi-5-nitrobenzofenona (1.09 g, 4.50 mmol, la cual se preparó por el método de Hayashi, I. *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jn., 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.*, med Chem., 1987, 30, 20-24), y carbonato de potasio (656 mg, 4.74 mmol) se adicionaron a DMF (20 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:

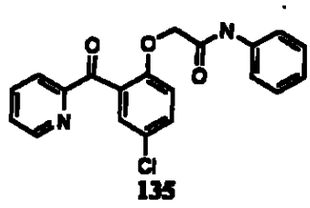


134

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 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 cromatografía sobre gel de silice eluido 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),

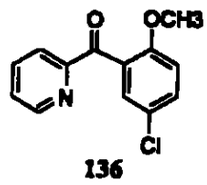
7.48 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H).

Ejemplo 62:



135

Paso A:



136

2-bromo-4-cloroanisol (24.4 g, 0.11 mol) se adicionó por goteo a una suspensión de magnesio agitada (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

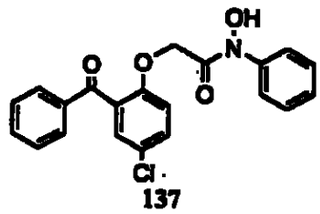
a reflujo por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 2N frío (300 mL). La capa de éter dietílico se separó y se desechó. La capa acuosa se hizo básica por la adición de 50% de NaOH ac. y se extrajo con éter (4 x 300 mL). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua, se secaron 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), 3.63 (s, 3H).

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 frasco se calentó a

temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó por goteo agua (5 mL), y los contenidos del frasco 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 frasco se vertieron en agua helada (50 mL) y el precipitado se filtró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de cromatografía instantánea Biotage, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para 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).

Ejemplo 63:

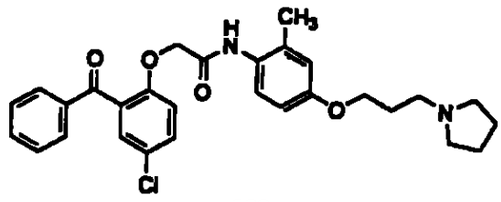


137

Se disolvió cloruro de 2-(2-benzoilo-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 éter 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 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. ^1H

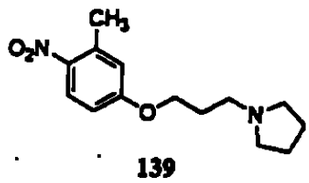
NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.85 (s, 1H), 7.85-7.0 (m, 13H)., 4.95 (s, 2H).

Ejemplo 64:



138

Paso A:

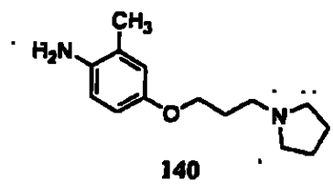


139

4-(3-bromopropoxi)-2-metil-1-nitrobenceno (8.0 g, 29.2 mmol, el cual se puede preparar de acuerdo al método encontrado en la Patente; Wellcome Fundation; GB 982572; 1960; Chem. Abstr.; EN; 63 2928b; 1965), pirrolidina (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

filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dejar un aceite y se disolvió en CH_2Cl_2, se lavó con NaOH acuoso (1N), agua, se secó y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 diclorometano/metanol como eluyente para producir el **139** como un aceite 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

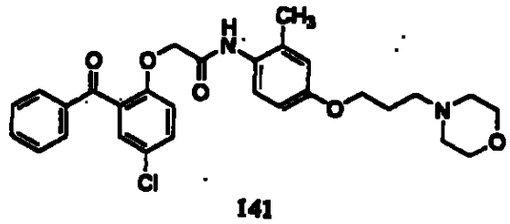
En un frasco de Parr activado se colocaron el compuesto **139** (7.5 g, 28.4 mmol), Pd/C (0.75 g, 10%), y EtOH (300 mL). El frasco se presurizó a 5 atm. con gas hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla luego se filtró a través de una

almohadilla de celite 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:

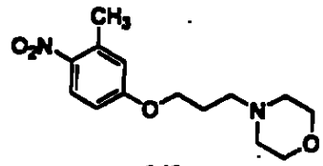
Se utilizaron ácido carboxílico **105** (1.0 g, 3.9 mmol), amina **140** (1.22 g, 3.9 mmol), HOBt (5.25 g, 3.9 mmol), EDAC (0.9 g, 4.7 mmol), trietilamina (1.3 mL, 3.9 mmol) y DMF (50 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de cloroformo/metanol 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 (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

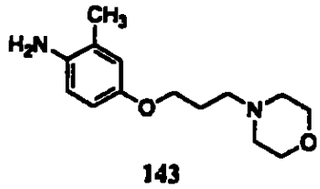
Paso A:



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:



143

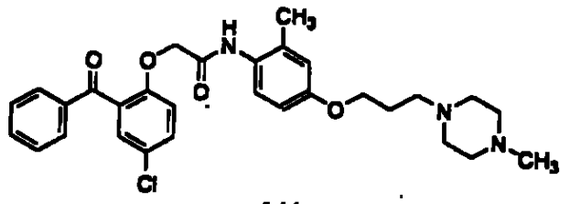
El compuesto **142** (5.1 g, 18.2 mmol) se usó de la misma manera como aquélla para

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:

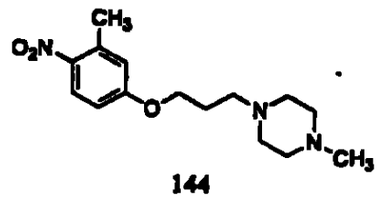
Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **143**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de diclorometano/metanol para producir el **141** como un aceite (1.3 g, 67%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 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).

Ejemplo 66:



144

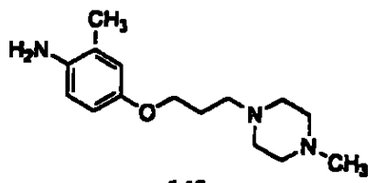
Paso A:



144

Se utilizaron 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, y 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:



145

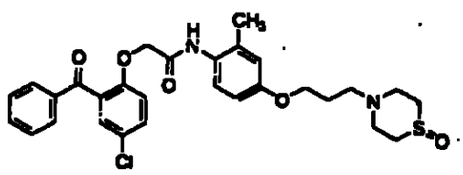
El compuesto **144** (3.4 g, 12.5 mmol) se utilizó de la misma manera como aquélla para

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:

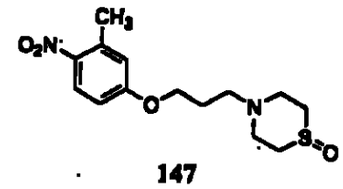
Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **145**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de diclcrometano/metanol para producir el **144** como un aceite (0.95 g, 47%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 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).

Ejemplo 67:



146

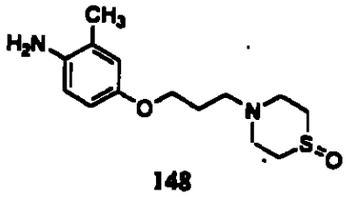
Paso A:



147

El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, y tiomorfolin-1-óxido (5.0 g, 1.82 mmol, el cual se preparó de acuerdo a Nachtergale, 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).

Paso B:



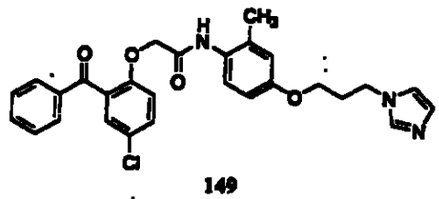
148

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

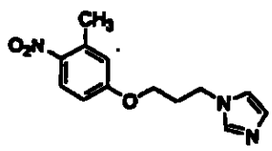
Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **148**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de diclorometano/metanol para producir **146** como un aceite (0.7 g, 32%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 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, 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

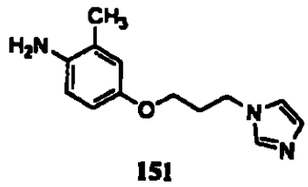
Paso A:



150

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, 2H9, 7.53 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

Paso B:



151

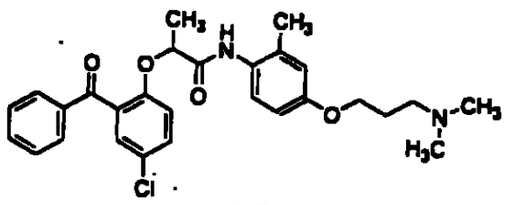
El compuesto **150** (3.1 g) se usó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140**. Se obtuvo la amina **148** como un

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:

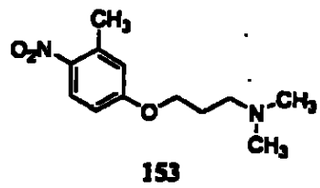
Se utilizaron ácido carboxílico **105**, amina **151**, HOBt, EDAC, trietilamina, y DMF de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de diclorometano/metanol para producir el **149** como un aceite (1.1 g, 51%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 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).

Ejemplo 69:



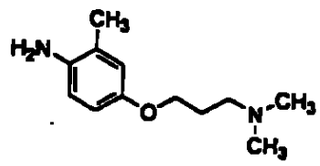
152

Paso A:



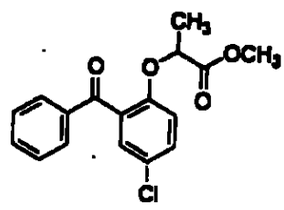
153

Paso B:



154

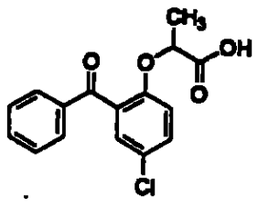
Paso C:



155

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) δ1.22 (d, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.62 (q, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.22-7.61 (m, 5H).

Paso D:



156

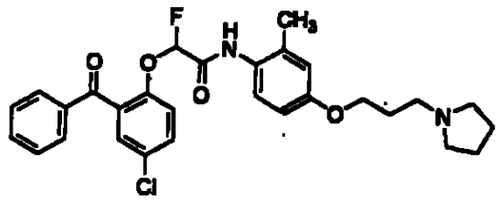
Se utilizaron éster **155** (11 g, 34.5 mmol), agua (5 mL) y etanol (150 mL) de acuerdo al procedimiento general III, excepto que hidróxido de sodio (5 mL de una solución 5N, 25 mmol) se usó en lugar de hidróxido de litio. Se obtuvo el ácido **156** como un aceite café (4.5 g, 43%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.65 (d, 3H), 4.96 (q, 1H), 7.10-7.98 (m, 8H).

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),

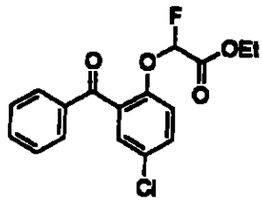
2.45 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.92 (q, 1H), 6.64 (m, 9H), 7.84 (d, 2H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 70:



157

Paso A:

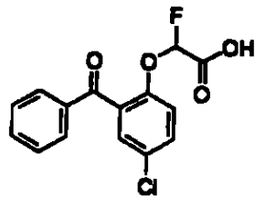


158

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%). ^{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).

Paso B:



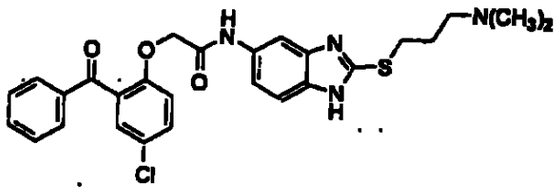
159

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 hidróxido de litio. Los solventes 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:

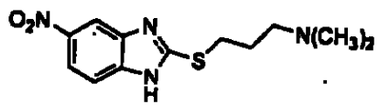
Se utilizaron ácido carboxílico **159**, amina **140**, EDAC, HOBt y DMF de acuerdo al procedimiento general IV para producir el **157** como una espuma amarilla (0.28 g, 17%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.92 (m, 4H), 2.08 (ddd, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.62-2.85 (m, 6H), 4.03 (t, 2H), 5.96 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.73 (br s, 2H), 7.30-7.85 (m, 7H), 7.85 (m, 7H), 8.2 (s, 1H).

Ejemplo 71:



160

Paso A:

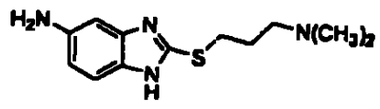


161

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%). ^1H 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).

Paso B:



162

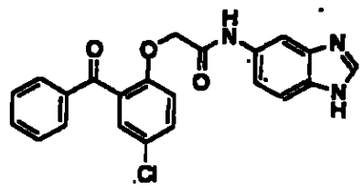
En un frasco de Parr activado se colocaron el compuesto **161** (1.50 g, 5.36 mmol), Pd/C (0.15 g, 10% p/p), y etanol (300 mL). El frasco se presurizó a 5 atm. con gas hidrógeno y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente

por 3 h. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite 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).

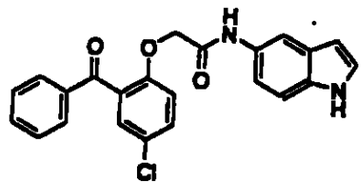
Ejemplo 72:



163

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenzimidazol, 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 **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:

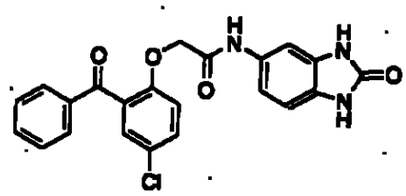


164

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminoindol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al 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).

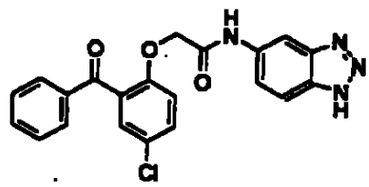
Ejemplo 74:



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).

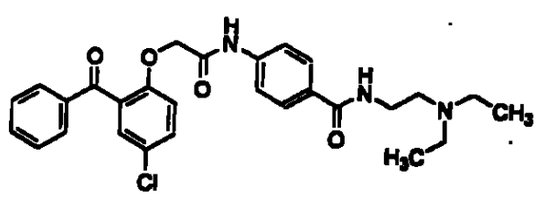
Ejemplo 75:



166

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenztriazol, 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 **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:

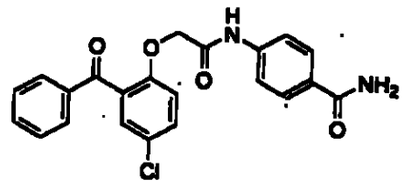


167

Se utilizaron ácido carboxilico **105**, N1-[2-(dietilamino)etil]-4-aminobenzamida, 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 **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).

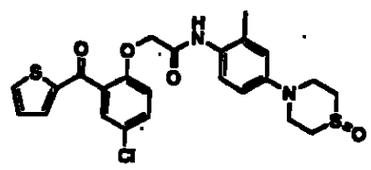
Ejemplo 77



168

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 4-aminobenzamida, 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 **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).

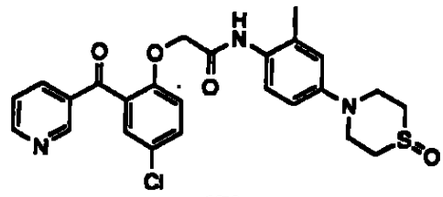
Ejemplo 78:



169

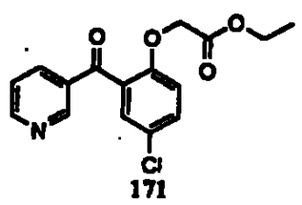
Se utilizaron ácido carboxílico **112** (0.15 g, 0.51 mmol), amina **399** (0.11 g, 0.51 mmol), HOBt (0.7 g, 0.51 mmol), EDAC (0.98 g, 0.51 mmol), Et_3N (0.14 mL, 0.10 g, 1.0 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El tratamiento del aceite amarillo resultante con éter dietílico 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:



170

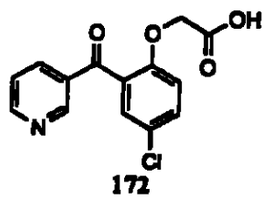
Paso A:



171

Se utilizaron fenol **21** (1.5 g, 6.4 mmol), K_2CO_3 (4.4 g, 32.3 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. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4 Hz, 1HG),. 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:



172

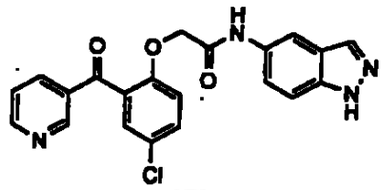
Se utilizaron éter **171** (4.0 g, 12.5 mmol), THF (25 mL), agua (12 mL), EtOH (12 mL) y LiOH (1.32 g, 31.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III. El tratamiento del gel amarillo resultante con éter proporcionó el **172** (1.09 g, 29%) como un sólido amarillo pálido. El producto se usó en la 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 anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El tratamiento del aceite resultante con éter dietílico proporcionó el **170** (0.036 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 8m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.96 (s, 3H).

Ejemplo 80:

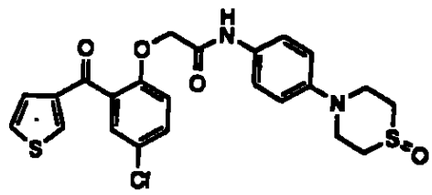


173

Se utilizaron ácido carboxilico **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 con éter dietilico proporcionó el **173** (0.067 g, 49%) como un sólido café: ^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^+).

Ejemplo 81:

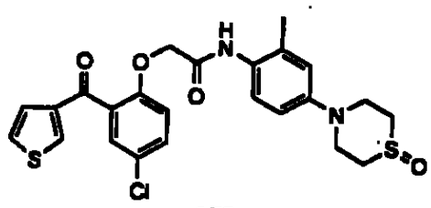


174

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 cromatografía instantánea usando 2% de MeOH:CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un aceite amarillo. El tratamiento del aceite con éter dietílico proporcionó el **174** (0.065 g, 26%) como un sólido amarillo pálido: ^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^+).

Ejemplo 82:

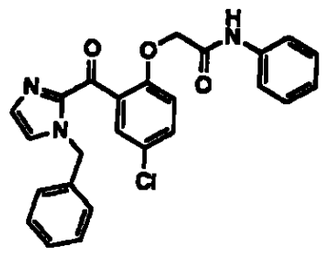


175

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 cromatografía instantánea usando 2% de metanol:CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un aceite amarillo. El tratamiento del aceite resultante con éter dietílico proporcionó el **175** (0.046 g, 18%) como un sólido amarillo pálido: ^1H 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

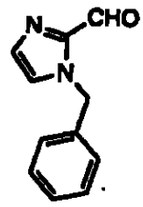
(m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H). MS (ES): 503 (M^+).

Ejemplo 83:



176

Paso A:

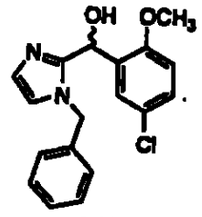


177

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno sobre demanda, se colocaron 1-bencilimidazol (2.0 g, 12.6 mmol) y THF anhidro (50 mL) y se enfriaron 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 hexanos, 13.7 mmol) y la reacción se dejó agitar por 15-20 min a -78°C. Se adicionó por

goteo N,N-dimetilformamida anhidra (1.3 mL, 0.0013 mmol) y la reacción se dejó agitar por unos 45 min adicionales a -78°C. Cuando se estimo estar completa, la reacción se enfrió por la adición por goteo de agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el **177** (2.1 g, 88%) como un sólido blanco: ^{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).

Paso B:

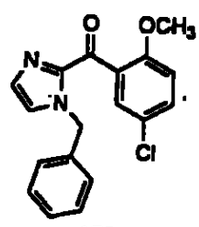


178

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno sobre demanda, se colocaron 2-bromo-4-cloroanisol (1.5 mL, 2.4 g, 11.4 mmol) y éter dietilico (17 mL) y se enfriaron a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco. N-

butillitio (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:

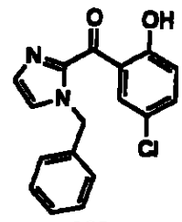


179

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda, se colocaron alcohol **178** (1.5 g, 4.6

mmol), CH_2Cl_2 (55 mL) y MnO_2 (4.0 g, 46 mmol). La reacción se dejó agitar por 30 min, después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite 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

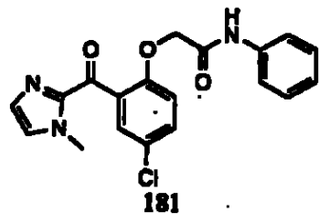
Se utilizaron anisol **179** (1.5 g, 4.6 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL) y BBr_3 (12 ml de una solución 1.0M en CH_2Cl_2, 11.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX. El aceite café resultante se filtró a través de una almohadilla de silica gel usando CH_2Cl_2 como eluyente y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **180** (0.9 g, 64%) como un

sólido amarillo: ^{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).

Paso E:

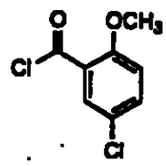
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol **180** (0.1 g, 0.32 mmol), acetona (7 mL), K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 mmol) y 2'-cloroacetanilida (0.058 g, 0.34 mmol). La reacción se dejó agitar a reflujo por 18-24 h, después 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84:



181

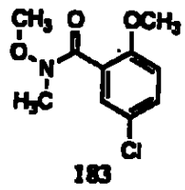
Paso A:



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 producro se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

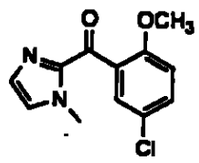
Paso B:



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^+).

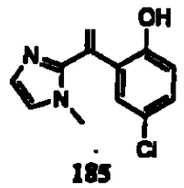
Paso C:



184

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrógeno a demanda, 1-metilimidazol (2.0 g, 24.4 mmol) se disolvió en éter dietílico (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:



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:

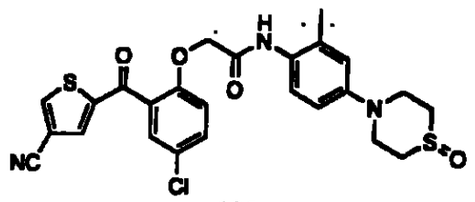
En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se adicionaron el fenol **185** (0.15 g, 0.67 mmol), acetona (5 mL), K_2CO_3 (0.46 g, 3.3 mmol), y la amida **142** (0.12 g, 0.70 mmol). La reacción se dejó agitar a reflujo por 18-24 h, después de este tiempo la reacción se

330

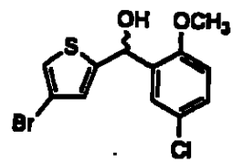
vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo. Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3:1 hexano/EtOAc a 1:3 hexanos/EtOAc como un gradiente de 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:

Paso A:



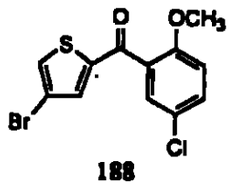
186



187

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-tiofencarboxaldehído (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 adición 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.

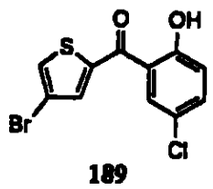
Paso B:



188

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 celite 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. ^1H 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:

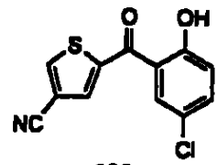


189

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** (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:

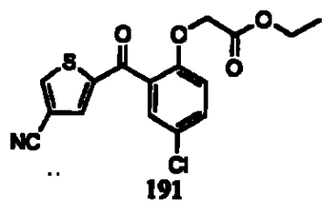


190

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra 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 celite 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 **190** (0.5 g, 29%) como un sólido amarillo: ^1H 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).

Paso E:

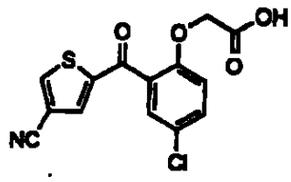


191

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. ^1H 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).

Paso F:



192

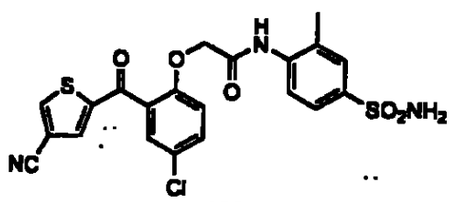
Se utilizaron éster **191** (0.7 g, 2 mmol), THF (10 mL), agua (5 mL), EtOH (5 mL) y LiOH (0.2 g, 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **192** (0.5 g, 80%) como un gel naranja. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

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 procedimiento general IV. El tratamiento del

producto resultante con éter dietílico proporcionó **186** (0.052 g, 21%) como un sólido 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 66:

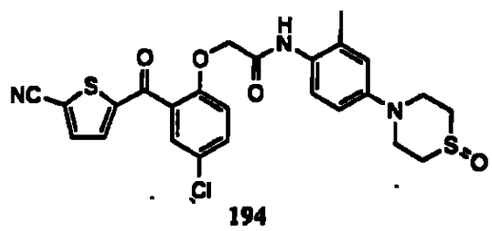


193

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 reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 30-60 min, después de este

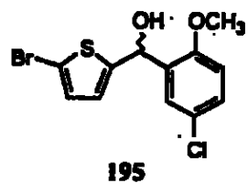
tiempo la mezcla se concentró bajo presión reducida para producir el cloruro ácido. el cloruro ácido, acetonitrilo (20 mL), trietilamina (0.4 mL, 0.29 g, 2.9 mmol) y la sulfonamida (0.26 g, 1.4 mmol) se combinaron y dejaron agitar a temperatura ambiente por 18-24 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción 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 los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El gel resultante se trató con éter dietílico para proporcionar el **193** (0.11 g, 20%) como un sólido amarillo pálido. ^1H 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

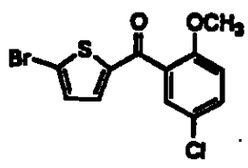
Paso A:



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 éter dietílico (250 mL). La reacción se enfrió a -78°C por medio de un baño de acetona/hielo seco, y se adicionó 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 adición 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 usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

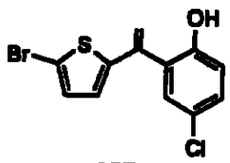
Paso B:



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 celite 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. ^1H 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).

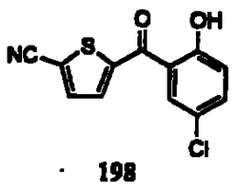
Paso C:



197

Se utilizaron anisol **196** (8.2 g, 25 mmol), CH_2Cl_2 (175 mL), y BBr_3 (74 mL de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 74 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX para proporcionar 11 **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:

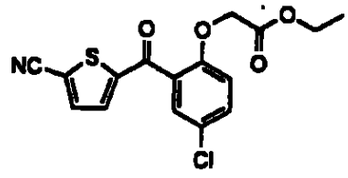


198

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se 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 reacción 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 través de una almohadilla de celite 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:

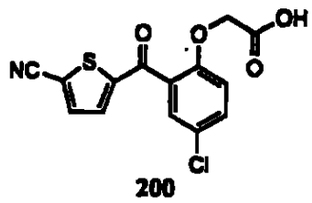


199

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 (125 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 purificación o caracterización adicional.

Paso F:



200

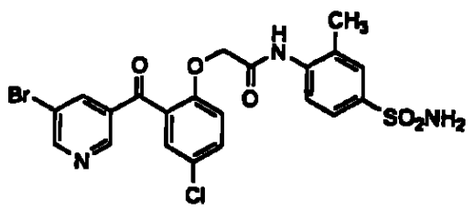
Se utilizaron éster **199** (2.0 g, 5.7 mmol), THF (20 mL), agua (10 mL), EtOH (10 mL) y LiOH (1.0 g, 22.8 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **200** (0.42 g, 23%) como un gel naranja. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

Paso G:

Se utilizaron ácido carboxílico **200** (0.42 g, 1.3 mmol), amina **399** (0.36 g, 1.6

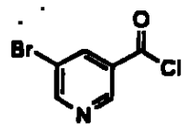
mmol), HOBt (0.22 g, 1.6 mmol), EDAC (0.388 g, 2.0 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. el aceite café resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 2% de $MeOH/CH_2Cl_2$ como eluyente. El tratamiento del producto resultante con éter dietílico proporcionó el **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, H), 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:



202

Se utilizaron ácido 5-bomonicotínico (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:

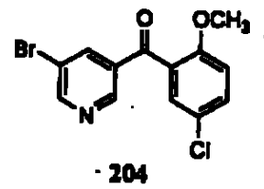


203

Se utilizaron cloruro ácido **202** (4.0 g, 0.018 mol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3.5 g, 0.036 mol), Et_3N (7. 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).

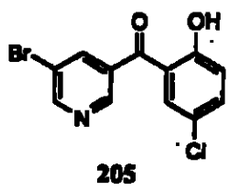
Paso C:



204

Se utilizaron amida **203** (1.8 g, 7.3 mmol), n-butillitio (5.0 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 8.0 mmol), 2-bromo-4-cloroanisol (1.0 mL, 1.6 g, 7.3 mmol), y éter dietílico (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 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).

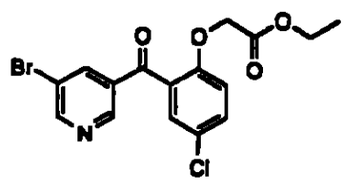
Pasc D:



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 $(M-H)^-$.

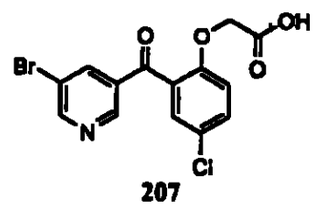
Paso E:



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), 41.8 (m, 2H), 1.2 (m, 3H).

Paso F:



207

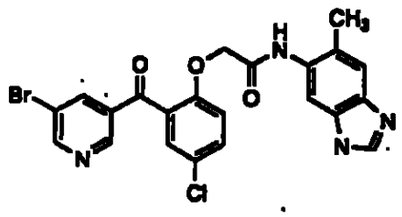
Se utilizaron éster **206** (0.58 g, 1.45 mmol), LiOH (0.15 g, 3.64 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III. El residuo naranja resultante se trató con éter dietílico para

producir el **207** (0.2 g, 42%) como un sólido amarillo. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

Paso G:

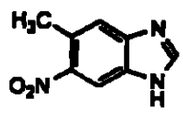
Se utilizaron el ácido **207** (91 mg, 0.25 mmol), cloruro de oxalilo (0.023 mL, 33 mg, 0.26 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (42 mg, 0.23 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1.25 mmol), acetona (10 mL), y agua (0.5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El residuo amarillo resultante se lavó con varias porciones de éter dietílico para producir el **201** (20 mg, 15%) como un sólido amarillo. ^1H 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:

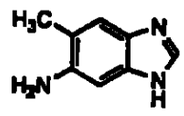


209

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se adicionó 5-metilnenzimidazol (4.0 g, 0.030 mol), y H_2SO_4 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 reacción se vertió sobre hielo y se adicionó Na_2CO_3 sólido 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 sólido 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

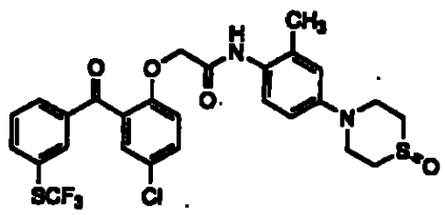
A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **209** (2.2 g, 0.012 mol), etanol absoluto (75 mL), y paladio sobre carbón (0.23 g de 10% Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 5 psig por 16 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó varias veces con éter dietílico 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:

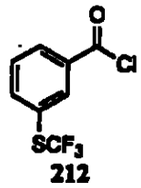
Se utilizaron el ácido **207** (0.1 g, 0.27 mmol), HOBt (40 mg, 0.27 mmol), EDAC (52 mg, 0.27 mmol), anilina **210** (40 mg, 0.27 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 2% MeOH: 1% Et_3N: $CHCl_3$ como eluyente para producir el **208** (7.6 mg, 5%) como un sólido amarillo pálido. ^{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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90:



211

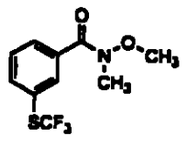
Paso A:



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), 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.

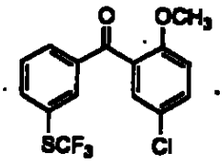
Paso B:



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:

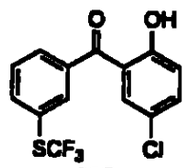


214

Se utilizaron la amida **213** (0.8 g, 3.0 mmol), n-butillitio (1.3 mL de una solución 2.5 M en hexano, 3.3 mmol), 2-bromo-4-cloroanisol (0.41 mL, 0.66 g, 3.0 mmol), y éter dietílico (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).

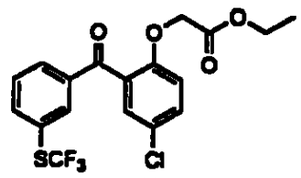
Paso D:



215

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. ^{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 = 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 $(M-H)^-$.

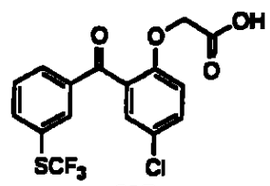
Paso E:



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 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

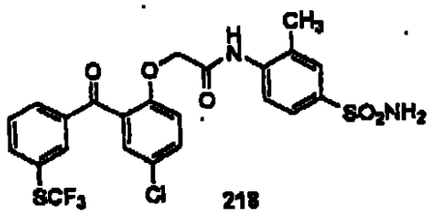
de THF, EtOH, y agua (15 mL) de acuerdo al procedimiento general III. El aceite amarillo resultante se trató con hexanos para producir el **217** (0.2 g, 36%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 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:

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-dimetilfrmamida (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 los hexanos para producir el **211** (40 mg, 51%) como un sólido 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

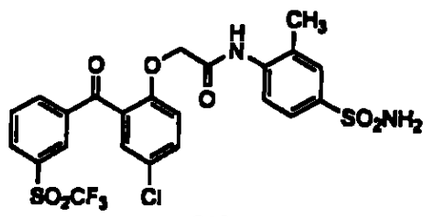


218

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 ácido. 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

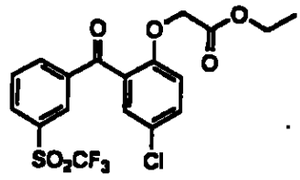
(m, 3H), 4.80 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS(ES): 559 (M^+).

Ejemplo 92



219

Paso A:

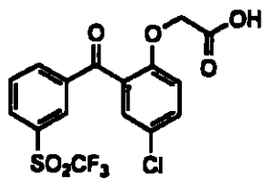


220

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un embudo de adición, se colocaron el éster **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 reacción se enfrió con 10% de una solución 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, 39%) como un aceite amarillo pálido. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H 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).

Paso B:



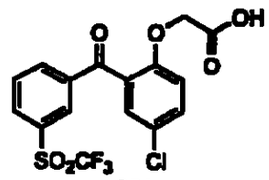
221

Se utilizaron éster **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:

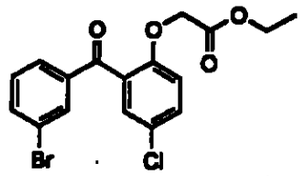
Se utilizaron ácido **221** (100 mg, 0.24 mmol), cloruro de oxalilo (0.023 mL, 33 mg, 0.26 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (41 mg, 0.22 mmol), $NaHCO_3$ (100 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. ^{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).

Ejemplo 93



221

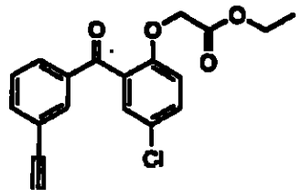
Paso A:



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:

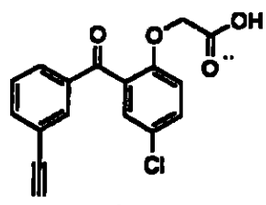


224

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó el éster **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 celite, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Al residuo resultante se adicionó tetrahidrofurano (20 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (3 mL). La mezcla se dejó 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 orgánicos 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 para proporcionar el **224** (0.69 g, 53%). ^1H 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^-).

Paso C:



225

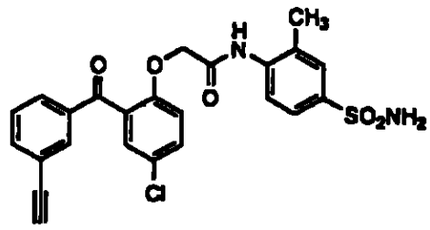
Se utilizaron éster **224** (0.69 g, 2.0 mmol), LiOH (0.2 g, 5.0 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (12 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **225** (0.37 g, 59%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30

(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, 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 cromatografía 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), 7.75 (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

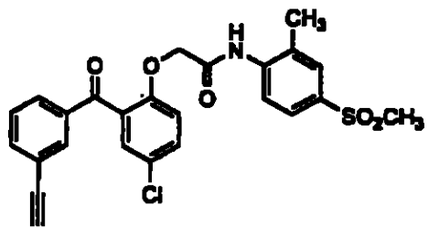


226

Paso A:

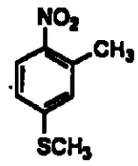
Se utilizaron ácido **225** (80 mg, 0.25 mmol),cloruro de oxalilo (0.024 mL, 35 mg, 0.28 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (3 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (48 mg, 0.26 mmol), $NaHCO_3$ (105 mg, 1.3 mmol), acetona (7 mL), y agua (0.5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El producto se purificó por cromatografía instantánea 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:

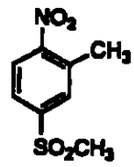


228

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 separación 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 presión 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).

Paso B:

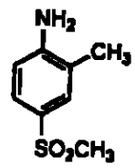


229

A un matraz de fondo redondo con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó **228** (2.95 g, 0.016 mol) y CH_2Cl_2 (50 mL). La reacción 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 agita 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 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 reacción cubierto de plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **229** (1.5 g, 6.9 mmol), tolueno (50 mL), y paladio sobre carbono (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 juzgó estar completa, la reacción se

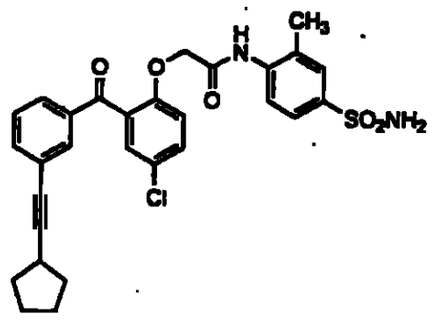
filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un material cristalino. El residuo se lavó varias con éter dietílico para producir el **230** (1.3 g, >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

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 cromatografía instantánea usando 5% de MeOH:$CHCl_3$ para producir el **227** (8 mg, 5%) como un sólido blanco. ^{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

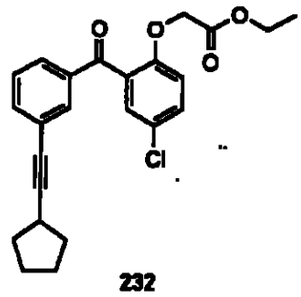
(s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS ES):481 $(M-H)^-$.

Ejemplo 96



231

Paso A:

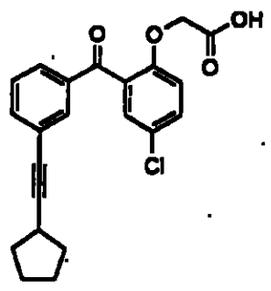


232

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), 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 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, 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. ^1H 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).

Paso B:



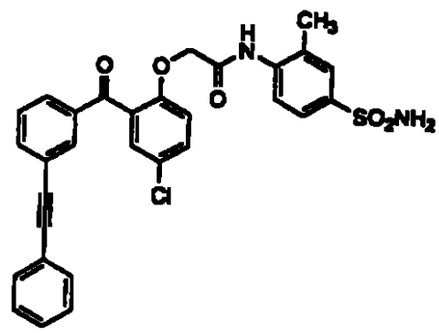
233

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:

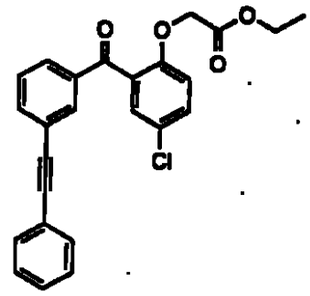
Se utilizaron ácido **233** (140 mg, 0.37 mmol), cloruro de oxalilo (0.033 mL), 48 mg, 0.38 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (5 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (73 mg, 0.39 mmol), $NaHCO_3$ (155 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:

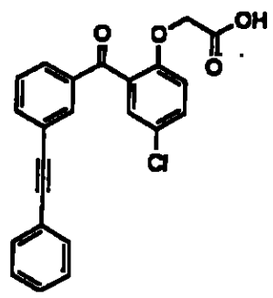


235

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 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, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajc presión reducida. El producto se purificó por cromatografía 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), 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

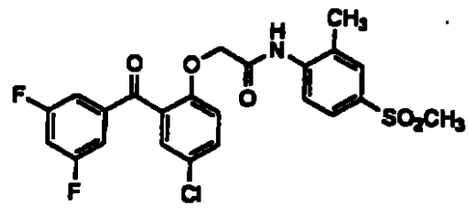
Se utilizaron éster **235** (0.15 g, 0.36 mmol), LiOH (38 mg, 0.90 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (8 mL) de acuerdo al

procedimiento general II para producir el **236** (64 mg, 46%). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización 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 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 través de una almohadilla de silica 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

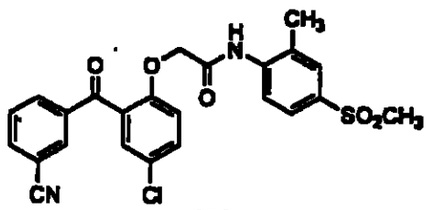


237

Paso A:

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 pálido. ^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^-).

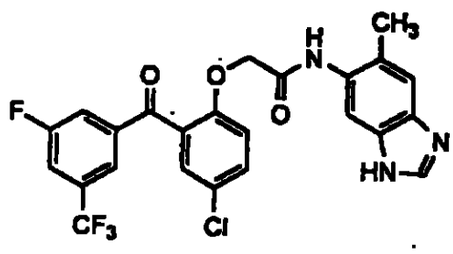
Ejemplo 99



238

Se utilizaron ácido **129** (120 mg, 0.38 mmol), clorúro de oxalilo (0.037 mL, 53 mg, 0.42 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 $(M-H)^-$.

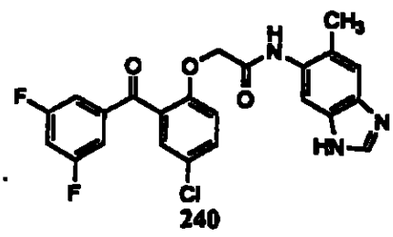
Ejemplo 100



239

Se utilizaron ácido **71** (300 mg, 0.8 mmol), HOBt (108 mg, 0.8 mmol), EDAC (153 mg, 0.8 mmol), 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 cómo 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 $(M+H)^+$.

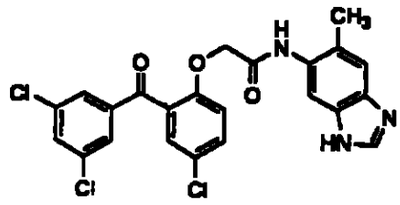
Ejemplo 101



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 ácido, 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 cromatografía instantánea usando 5% de MeOH:$CHCl_3$ para producir el **240** (22 mg, 13%) como un sólido amarillo pálido. 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 $(M-H)^-$.

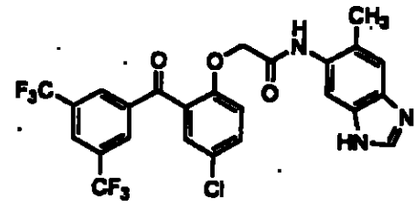
Ejemplo 102



241

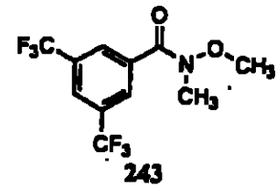
Se utilizaron ácido **76** (120 mg, 0.33 mmol), cloruro de oxalilo (0.032 mL, 46 mg, 0.37 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **210** (51 mg, 0.35 mmol), $NaHCO_3$ (139 mg, 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

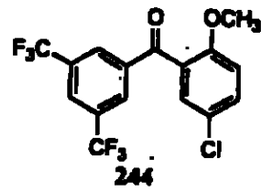
Paso A:



243

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).

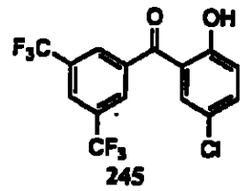
Paso B:



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 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).

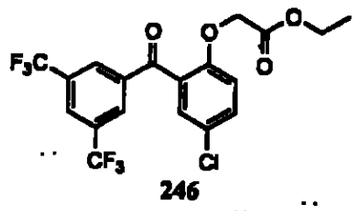
Paso C:



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. ^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).

Paso D:

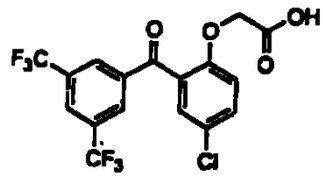


246

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. ^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).

Paso E:



247

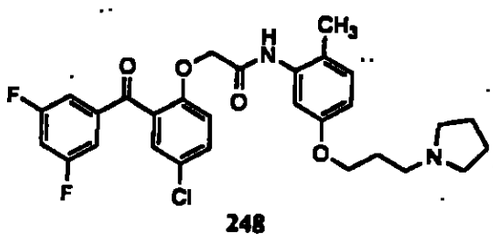
Se utilizaron éster **246** (3.8 g, 8.4 mmol), LiOH (0.88 g, 20.9 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (25 mL) de acuerdo al procedimiento general III. La espuma blanca resultante se trató con éter dietílico para producir el **247** (3.1 g, 86%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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),

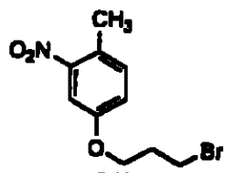
anilina **210** (52 mg, 0.35 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH:CH_2Cl_2 como eluyente para producir el **242** (9 mg, 5%) como un sólido blanco. A temperatura ambiente el producto existe 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 $(M-H)^-$.

Ejemplo 104



248

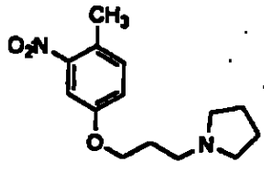
Paso A:



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 aceite rojo resultante se destiló par 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).

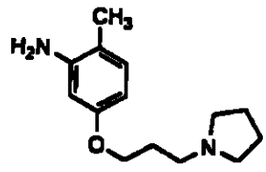
Paso B:



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 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 reducida para producir el **250** (1.24 g, 89%) como un aceite café. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación 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),

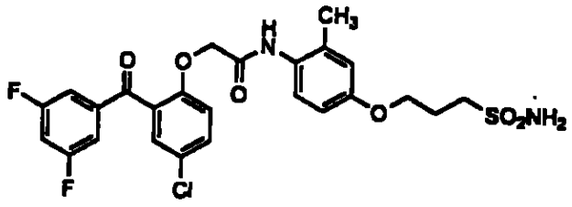
metanol absoluto (20 mL), y paladio sobre carbono (0.13 g de Pd/C al 10%, 10% p/p). El recipiente se coloco en un aparato de hidrogenación a 60 psi por 3 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite obscuro. El residuo se trató con un cantidad pequeña de acetato de etilo y hexanos y el precipitado resultante se filtró y el 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 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

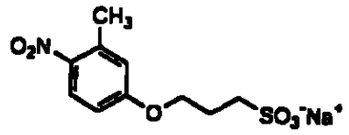
el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **251** (87 mg, 0.37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1.85 mmol), acetona (8 mL) y agua (0.5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El aceite amarillo resultante se trató con pentanos para producir el **248** (92 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido. ^1H 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^+).

Ejemplo 105



252

Paso A:

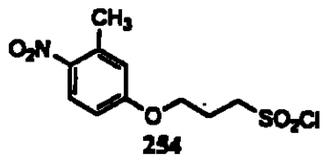


253

A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador por encima, 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 enfrió 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 calentó a 40°C por 15 min., y luego 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 reacción se calentó a reflujo por 4-6 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se filtro y el sólido resultante se lavó con agua con etanol absoluto y éter dietílico y se secó en un horno a vacio. Un precipitado sólido entre el licor madre, se filtró y se lavó con etanol absoluto y éter dietílico y se secó en un horno a vacio para producir el **253** (27 g, 46%) de un sólido amarillo pálido. ^{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:

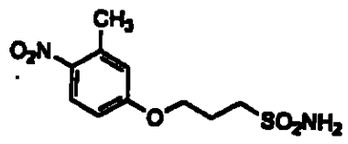


254

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición, y 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 dejó agitar a 0°C por 0.5 h, después de este tiempo se dejó 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 vacio 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:

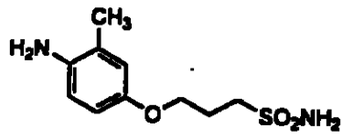


255

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición, 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 dejó agitar a 0°C por 15 min, después de este tiempo la reacción se vertió en un vaso de laboratorio con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos 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

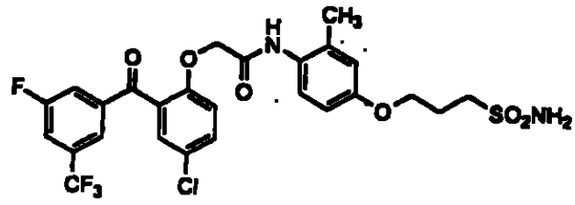
A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **255** (0.29 g, 1.1 mmol), etanol absoluto (25 mL), y paladio sobre carbono (29 mg de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 60 psi por 2-4 h. Cuando se 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 **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 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 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 el **252** (103 mg, 50%) como un sólido blanco. ^1H 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

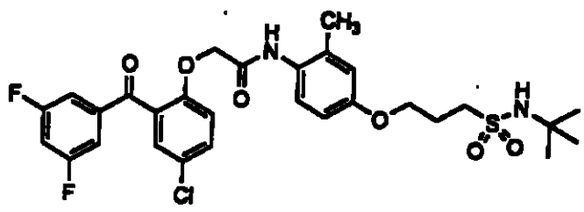


257

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 cristalizó a partir de metanol para producir el **257** (10.5 g, 50%) como un sólido blanco. ^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^+). Análisis calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_6ClF_4S$: C, 51.79; H,

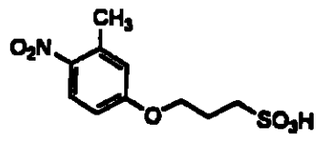
3.84; N, 4.65. Encontrado: C, 51.91; H, 3.88; N, 4.66.

Ejemplo 107



258

Paso A:

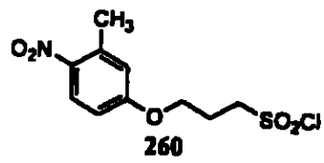


259

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 enfriar a temperatura ambiente y agitar por unas 72 horas adicionales. Cuando se juzgó 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. ^1H 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:

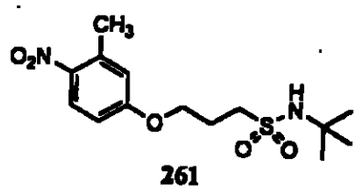


260

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 reacción 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 caracterización adicional.

Paso C:

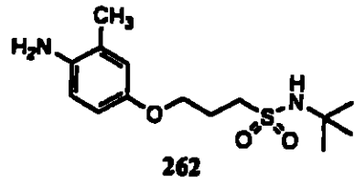


261

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionó t-butilamina (0.33 mL, 0.23 g, 3.1 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 vertió 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

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 carbono(37 mg, de 10% de Pd/C, 10 p/p). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 60 psi 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

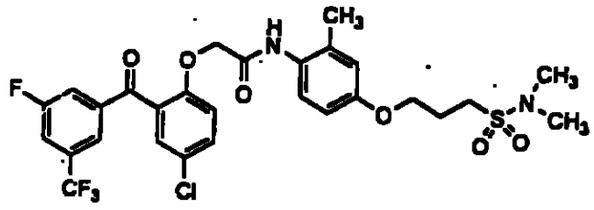
proporcionar el **262** (0.32 g, 95%) como un aceite café. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.51 (bs, 2H), 3.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (m, 9H).

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 se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH:CH_2Cl_2 para producir el **258** (28 mg, 12%) como un sólido blanco.^{1}H 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,

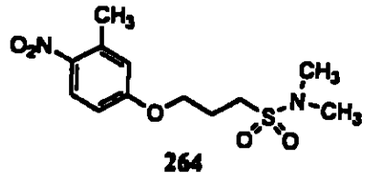
2H), 2.00 (s, 3H), 1.22 (s, 9H). MS(ES): 608 $(M-H)^-$.

Ejemplo 108



263

Paso A:

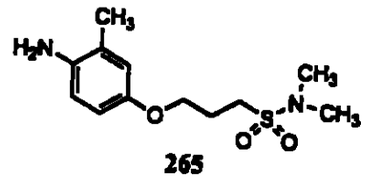


264

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un tubo de dispersión de gas se adicionó cloruro de sulfonilo **260** (3.8 g, 0.013 mol) y cloruro de metileno (100 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** 82.1 g, 54%) como un sólido amarillo pálido. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

Paso B:



265

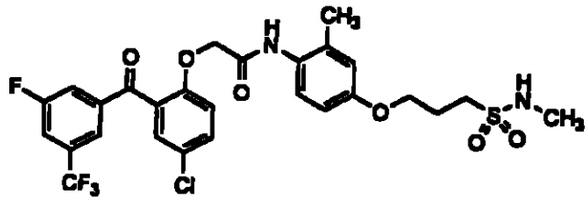
A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **264** (2.1 g, 7.0 mmol), etanol absoluto (40 mL), y paladio sobre carbono (0.21 g de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 50 psi por 24 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción 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 sólido amarillo pálido. El producto se usó en el

siguiente paso sin purificación o caracterización adicional.

Paso C:

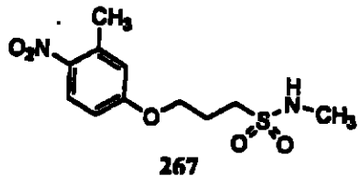
Se utilizaron ácido **71** (120 mg, 0.32 mmol), cloruro de oxalilo (0.032 mL, 44 mg, 0.35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **265** (78 mg, 0.29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 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), 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:

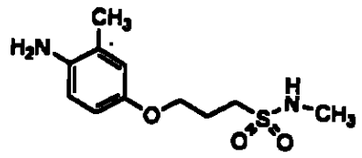


267

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 reacción 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 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 sólido 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

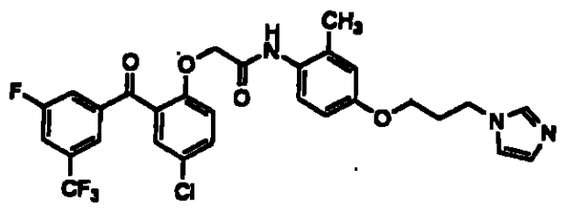
A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **267** (2.0 g, 6.9 mmol), tolueno (25 mL), y paladio sobre carbono (0.20 g de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 50 psi por 4 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón 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 sólido de color rosa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (q, J = 5 Hz, 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:

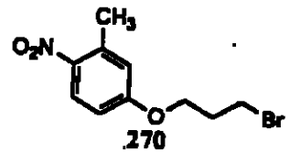
Se utilizaron ácido **71** (120 mg, 0.32 mmol), cloruro de oxalilo (0.032 mL, 44 mg, 0.35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **268** (75 mg, 0.29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 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. ^1H 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^+).

Ejemplo 110



269

Paso A:

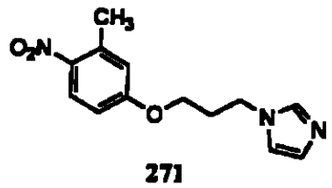


270

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 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:

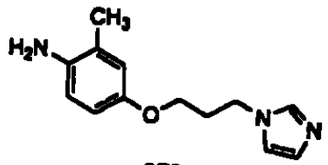


271

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno 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 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 $MgSO_4$, 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%). ^{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 (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), 2.2 (m, 2H).

Paso C:



272

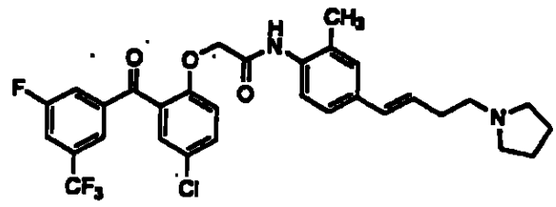
A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el derivado nitro **271** (0.3 g, 1.15 mmol), etanol (20 mL), y paladio sobre carbono (30 mg de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 55 psi por 2 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se filtró a través 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:

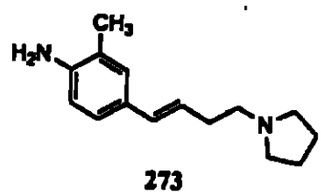
Se utilizaron ácido **71** (120 mg, 0.32 mmol), cloruro de oxalilo (0.032 mL, 44 mg, 0.35 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **272** (67 mg, 0.29 mmol), $NaHCO_3$ (134 mg, 1.6 mmol), acetona (6 mL) y agua (0.5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH:$CHCl_3$ como eluyente para producir el **269** (84 mg, 45%) como un sólido color rosa. ^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 = 3 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3,) 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 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 celite y el filtrado se vertió en acetato de etilo y agua.

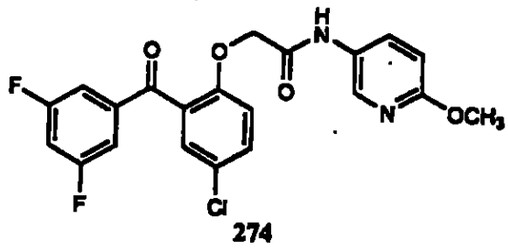
Los orgánicos se colectaron, y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 93:7 $CHCl_3$:MeOH como eluyente para proporcionar el **273** (0.2 g, 20%) como un 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), $NaHCO_3$ (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 sólido blanco. El producto existe como una mezcla 2.7:1 de E:Z isómeros. ^{1}H 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

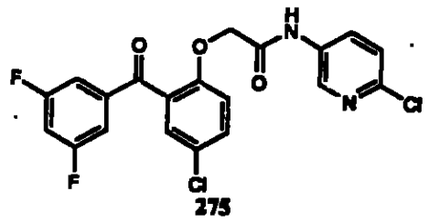


274

El compuesto del título 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 trituración con éter dando 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).

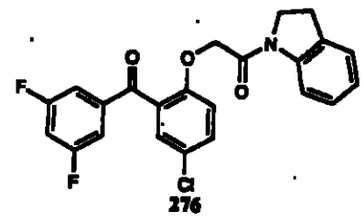
Ejemplo 113



275

El compuesto del título 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 dando 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).

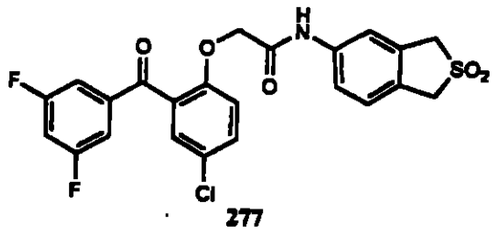
Ejemplo 114



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 cromatografía instantánea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente seguido por la cristalización a partir de cloruro de metileno/hexano dando 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.

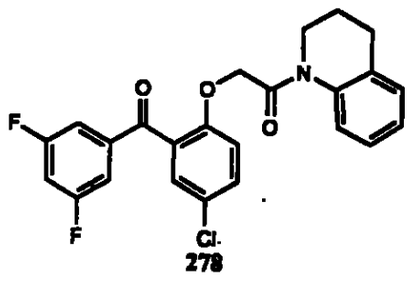
Ejemplo 115



277

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-dihidro-benzo[c]tiofeno-2,2-dioxido (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

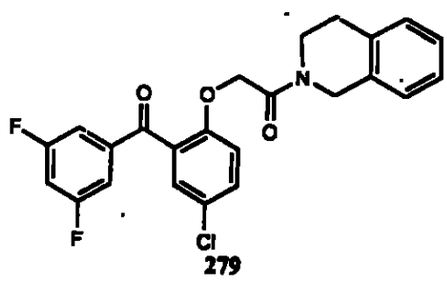


278

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-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).

Ejemplo 117

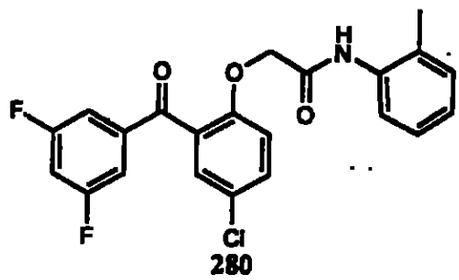


279

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-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 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), 7.19-7.15 (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

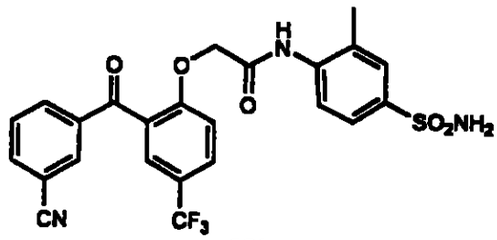


280

Se preparó el compuesto del titulo 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

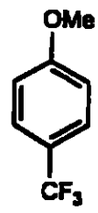
(M+Na); MS(ES-) *m/z* 414 (M-H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (br s, 1H), 7.71 (d 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.36 (d 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.09 (app t, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 119



281

Etapa A:

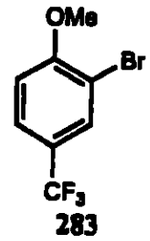


282

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 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).

Etapa B:

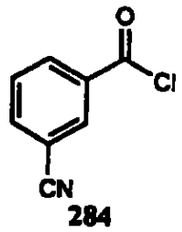


283

Se agregó 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 acético 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 concentraron *in vacuo* para dar 26.48 g del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 2% como eluyente dió **283** (2.232 g, 12%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

Etapa C:

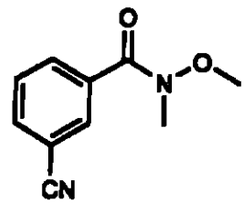


284

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.

Etapa D:

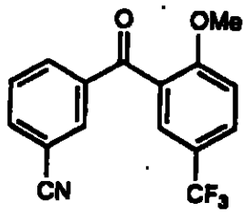


285

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%):

^{1}H 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).

Etapa E:

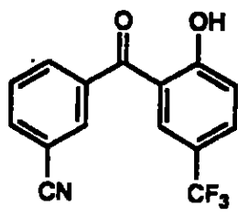


286

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 éter 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, a 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 dió **286** (1.850 g, 57%) como un sólido blanco; ^1H 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).

Etapa F:

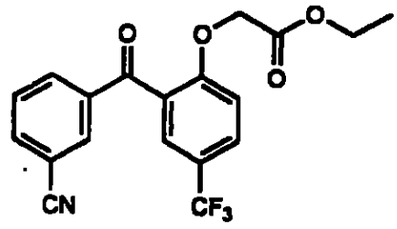


287

El compuesto del titulo (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: ^1H 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).

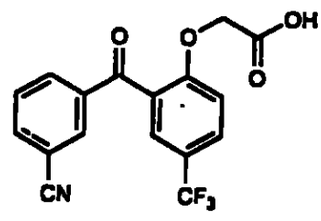
Etapa G:



288

Se preparó el compuesto del titulo (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).

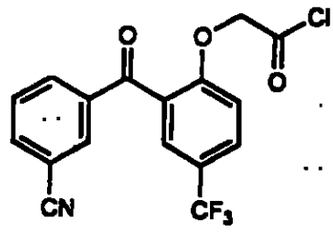
Etapa H:



289

Se preparó el compuesto del titulo (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).

Etapa I:



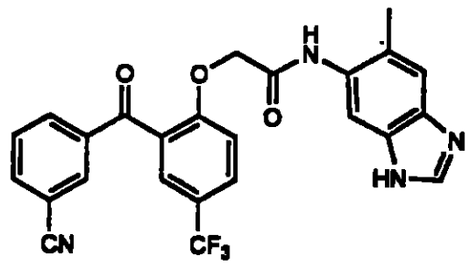
290

Se preparó el compuesto del titulo (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.

Etapa J:

Se preparó el compuesto **281** a partir del 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 instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 1% como el eluyente dió **281** (0.113 g, 53%): MS(ES+) *m/z* 516 (M+H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (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, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

Ejemplo 120

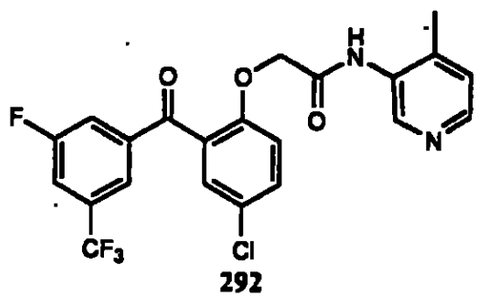


291

Se preparó el compuesto **291** de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del

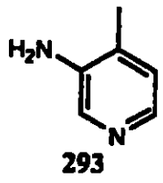
cloruro del ácido **290** (0.49 mmol) y el derivado anilina **210** (0.060 g, 0.41 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno 1-3%, seguido por cristalización a partir de cloruro de metileno/hexano dió **291** (0.046 g, 20%): MS(ES+) *m/z* 479(M+H); MS(ES-) *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).

Ejemplo 121



292

Etapa A:



293

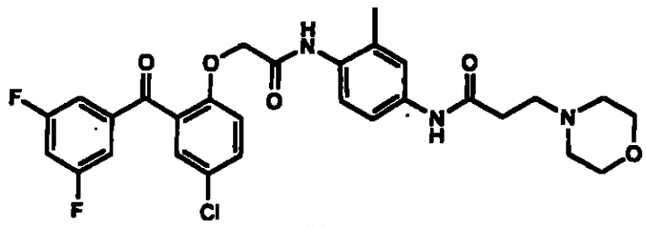
Se agitó una mezcla de 4-metil-3-nitropiridina (1.102 g, 7.24 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.096 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno de 49 psi por 2 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* 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).

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 dió **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,

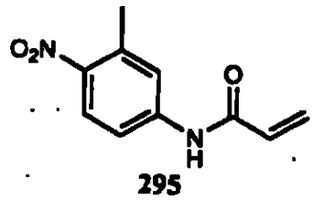
2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 122



294

Etapa A:

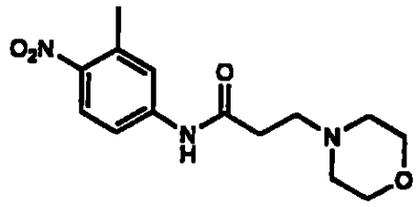


295

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, después 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 usó sin purificación 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:

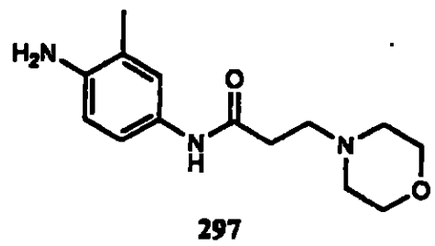


296

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 concentró *in vacuo*, se disolvió en acetato de etilo, y se dejó cristalizar. La impureza cristalina se removió por filtración, y lo filtrado se concentró *in vacuo* para dar **296** (1.767 g, 87%): ^1H 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:



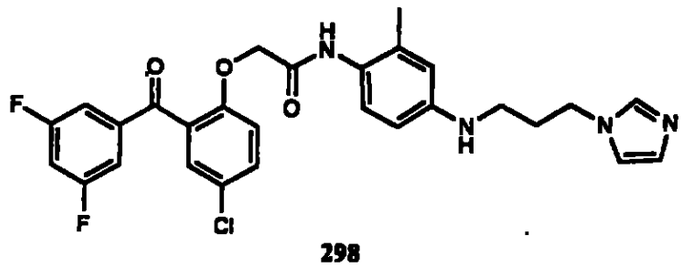
297

Una mezcla del compuesto **296** (0.202 g, 0.69 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.018 g) en 10 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 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:

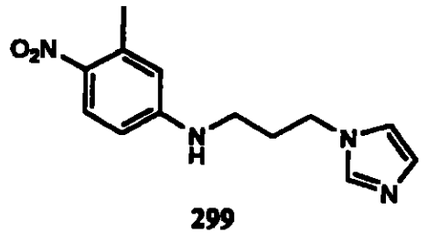
Se preparó el compuesto **294** de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del cloruro del ácido **49** (0.5 mmol) y el derivado anilina **297** (0.180 g, 0.68 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 1-2% como el eluyente dió **294** (0.203 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).

Ejemplo 123



298

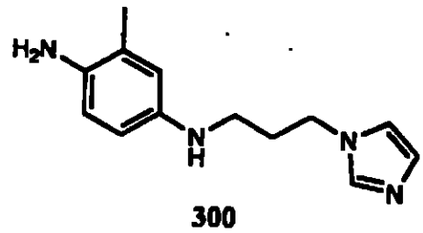
Etapa A:



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 calentó 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/etanol para proporcionar **299** (0.255 g, 49%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, 1H), 7.60 (s, 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

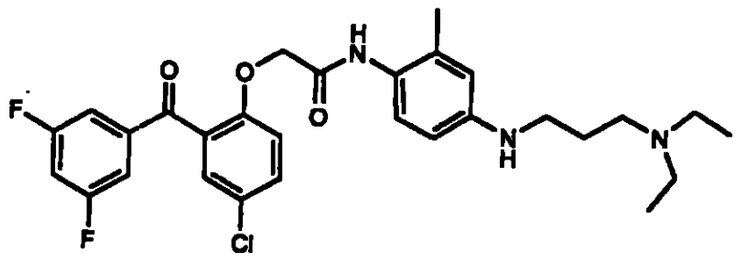
Una mezcla del compuesto **299** (0.233 g, 0.90 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.020 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno 53 psi por 1 hora. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **300** (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).

Etapa C:

Se preparó el compuesto **298**, de conformidad con el Procedimiento General IV a

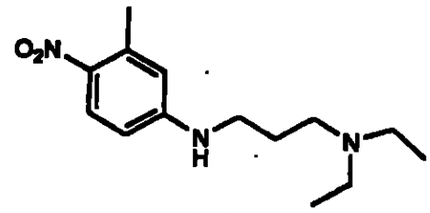
partir del ácido **49** (0.196 g, 0.6 mmol) y el derivado anilina **300** (0.155 g, 0.67 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 2%, como el eluyente dió **298** (0.219 g, 68%): MS(ES+) *m/z* 539 (M+H); MS (ES-) *m/z* 537 (M-H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

Etapa A:

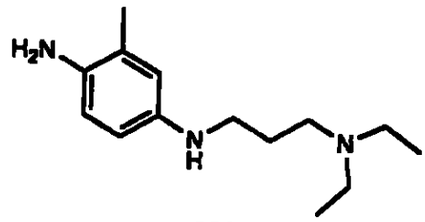


302

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 reacción 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 instantánea usando metanol/cloruro de metileno al 1-5% como el eluyente dió **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

(m, 2H), 1.06 (t, 6H).

Etapa B:



303

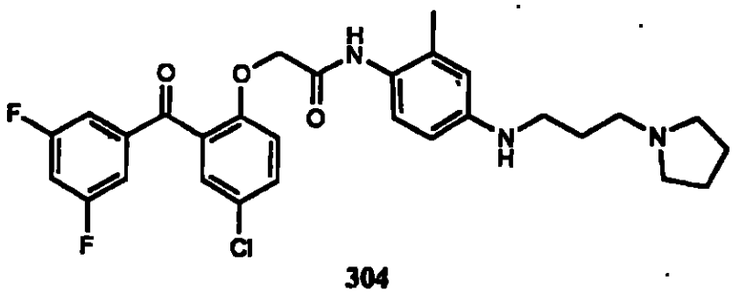
Una mezcla del compuesto **302** (0.730 g, 2.75 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.070 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 55 psi por 1.17 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **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 conformdiad

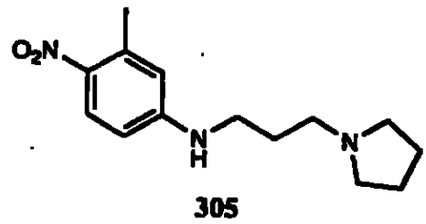
con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **49** (0.196 g, 0.6 mmol) y el derivado anilina **303** (0.158 g, 0.67 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando metanol al 3%/trietilamina al 0.1%/cloruro de metileno como el eluyente, seguido por la cristalización a partir de acetato de etilo/hexanos, dió **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:

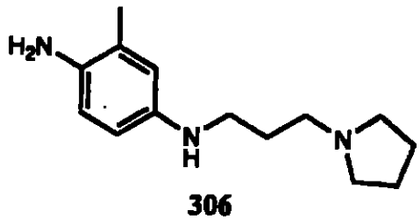


305

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 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 extajo con unos 20 mL adicionales de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas entocnes se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 0.758 mg del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando metanol/cloruro de metileno 0.5-10% como el eluyente dió **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:



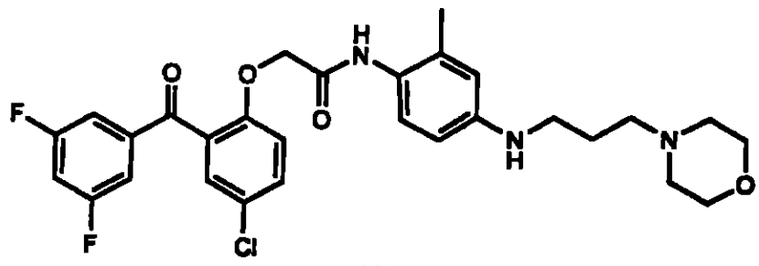
306

Una mezcla del compuesto **305** (0.590 g, 2.24 mmol) y paladio en carbono 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 reacción entonces se filtró a través de Celite y se concentró *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:

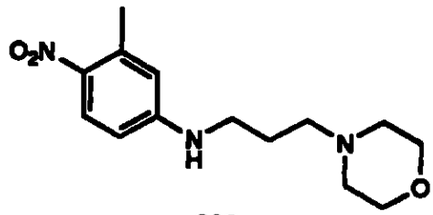
Se preparó el compuesto **304** de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **49** (0.196 g, 0.6 mmol) y el derivado anilina **306** (0.156 g, 0.67 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando metanol al 3%/trietilamina al 0.1%/cloruro de metileno como el eluyente, seguido por la cristalización a partir de acetato de etilo/hexano, dió **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, 2H), 6.44-6.42 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65-2.59 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 6H).

Ejemplo 126



307

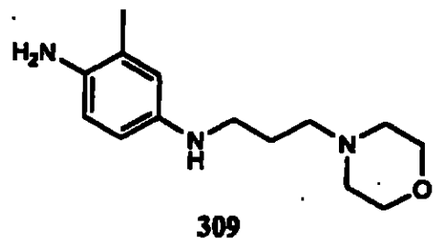
Etapa A:



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 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 dió **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

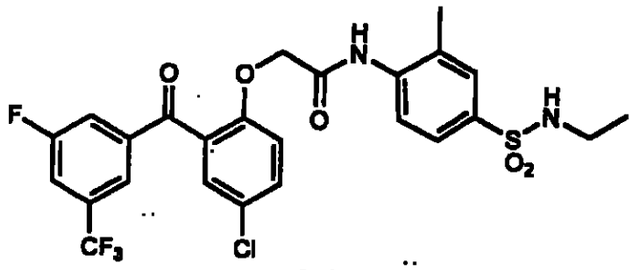
Una mezcla del compuesto **308** (0.266 g, 0.95 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.020 g) en 5 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 60 psi por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **309** (0.229 g, 97%): ^{1}H 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), 2.48-2.45 (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 purificación por cromatografía instantánea usando metanol al

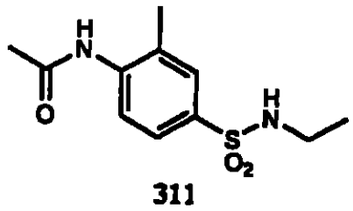
3%/trietilamina al 0.1%/cloruro de metileno como el eluyente, dió **307** (0.101 g, 65%): MS(ES+) *m/z* 558 (M+H) ; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40-6.72 (m, 6H), 6.62 (d, 1H), 6.45-6.42 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.17 (t, 2H), 2.49-2.25 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.82-1.51 (m, 2H).

Ejemplo 127



310

Etapa A:

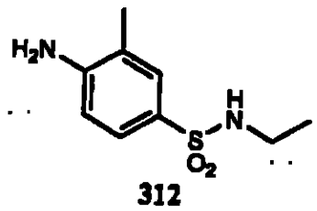


311

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 dió **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

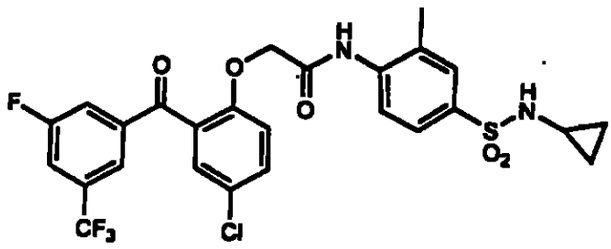
Una mezcla del compuesto **311** (0.308 g, 1.2 mmol) 1.5 M HCl (2.5 mL), y etanol (12 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, después se agitó a temperatura ambiente una hora adicional. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y se extrajo con dos porciones de 30 ml de cloruro de metileno. Las capas orgáncias 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: ^{1}H 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:

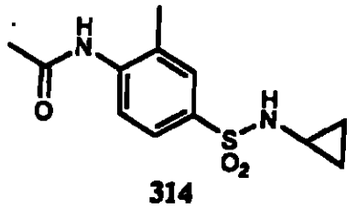
Se preparó el compuesto **310** se conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **71** (0.188 g, 0.5 mmol) y el derivado anilina **312** (0.169 g, 0.6 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 15-25%, como eluyente, dió **310** (0.016 g, 6%): MS(ES+) *m/z* 573 (M+H); MS(ES-) *m/z* 571 (M-H); ^{1}H 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, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.03-3.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

Ejemplo 128



313

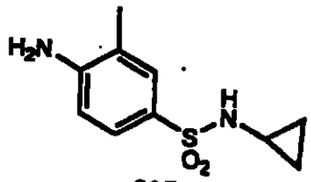
Etapa A:



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 dió **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), 7.56 (dd, 1H), 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

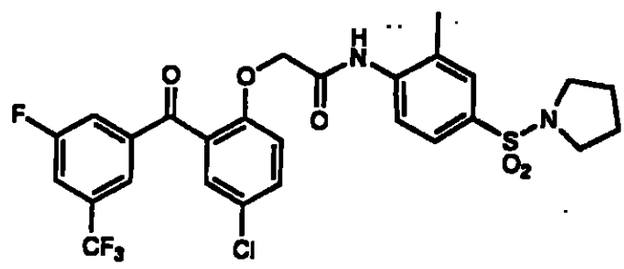
Una mezcla del compuesto **314** (0.324 g, 1.2 mmol), 1.5 M HCl (2.5 mL), y etanol (12 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, después se agitó a temperatura ambiente una hora adicional. La mezcla de reacción se vertió en 25 mL de $NaHCO_3$ saturado (acuoso), y se extrajo con dos porciones de 25 mL de cloruro 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 usó sin purificación 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).

Etapa C:

Se preparó el compuesto **313**, de conformidad con el Procedimiento General IV, a

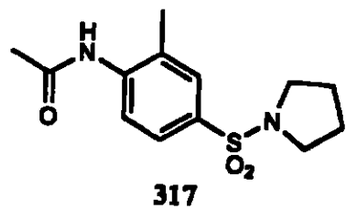
partir del ácido **71** (0.188 g, 0.5 mmol) y el derivado anilina **315** (0.124 g, 0.55 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano al 15-25% como el eluyente, dió **313** (0.026 g, 9%): MS (ES+) *m/z* 585 (M+H); MS(ES-) *m/z* 583 (M-H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

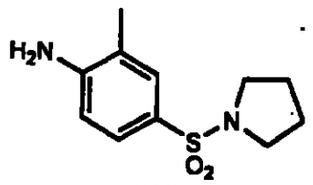
Etapa A:



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 días. La mezcla de reacción entonces se filtró y la pasta del filtro se lavó con cloruro de metileno y metanol y se secó con una bomba a vacío 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:



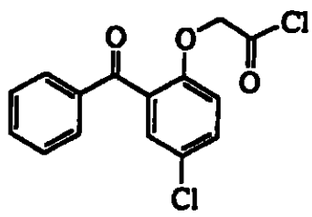
318

Una mezcla del compuesto **317** (0.690 g, 2.44 mmol), 1.5 M HCl (5.0 mL), y etanol (25 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, después se agitó 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:

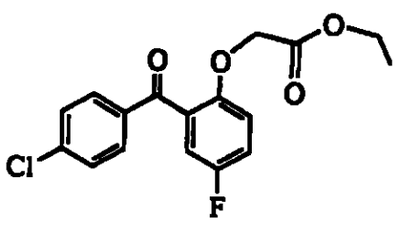
Se preparó el compuesto **316**, de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del ácido **71** (0.188 g, 0.5 mmol) y los derivados anilina **318** (0.132 g, 0.55 mmol). La purificación por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexano 15-25% como el eluyente dió **316** 0.013 g, 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

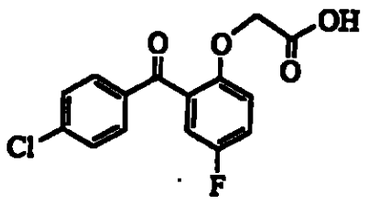
El ácido carboxílico **105** (5 g, 17 mmol), cloruro de metileno (90 mL), y cloruro de tionilo

(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 purificación adicional.



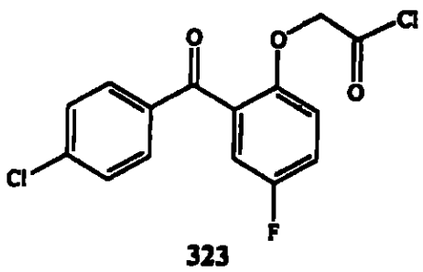
321

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).



322

Se usaron el éter **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 carboxilico **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 $(M-H)^-$.

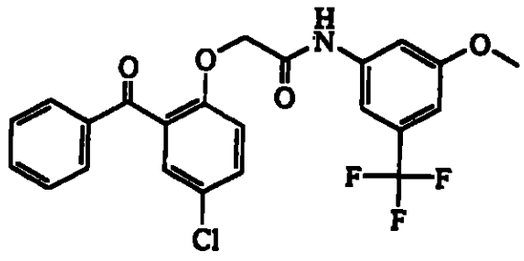


323

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).

Después de someterlo a reflujo por 1 ½ hora, la mezcla se concentró in vacuo para dar **323** como un aceite púrpura obscuro, el cual se usó sin caracterización o purificación.

Ejemplo 130

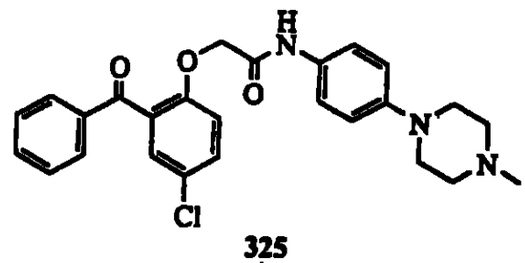


324

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 del ácido **320** (0.5 g, 1.62 mmol) en acetonitrilo (7 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 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, 2H),

7.8 (d, 2H), 10 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 462 $(M-H)^-$.

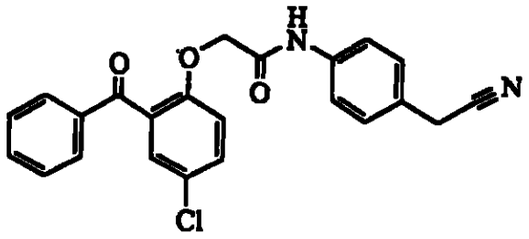
Ejemplo 131



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 del ácido **320** (0.38 g, 1.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 49:1 y 24:1 cloruro de metileno:metanol, para proporcionar **325** cmo un sólido amarillo (0.16 g, 27%). ^1H 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 $(M-H)^-$.

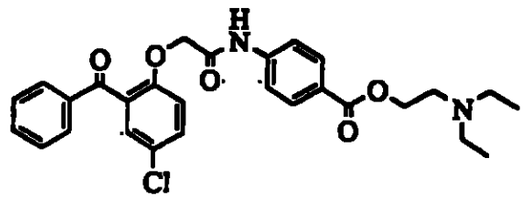
Ejemplo 132



326

4-aminofenilacetonitrilo (Aldrich, 0.214 g, 1.62 mmol), NEt_3 (0.23 mL, 1.65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **320**, (0.5 g, 1.62 mml) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó 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 $(M-H)^-$.

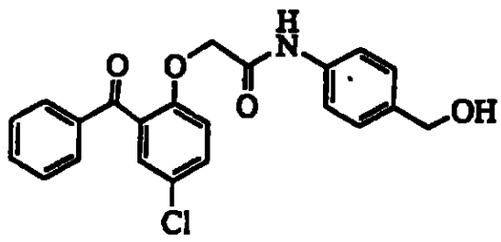
Ejemplo 133



327

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 instantánea usando 24:1 cloruro de metileno:metanol, para proporcionar **327** como un sólido 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 $(M+H)^+$.

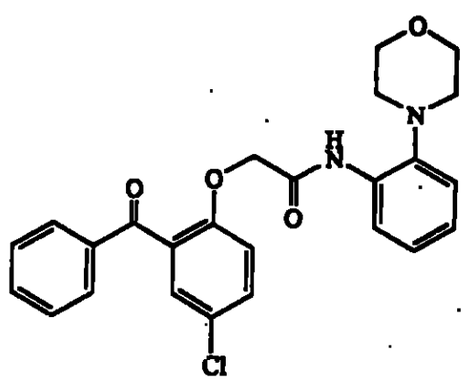
Ejemplo 134



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 ácido **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 4:1 hexanos:acetato de etilo para proporcionar **328** como un sólido amarillo obscuro (0.06 g, 10%). ^1H 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 $(M-H)^-$.

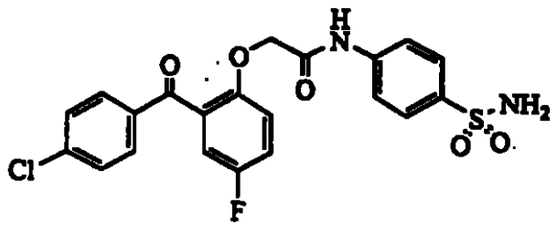
Ejemplo 135



329

2-morfolinoanilina (Lancaster, 0.288 g, 1.62 mmol), NEt_3 (0.23 mL, 1.65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **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 proporcionar **329** como un sólido blancuzco (0.082 g, 11%). ^1H 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. (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H); MS (E^+) *m/z* 451 $(M+H)^+$.

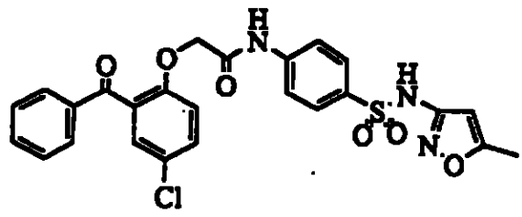
Ejemplo 136



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, hexano, y metano, y se filtró. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y acetato de etilo para dar un sólido blancuzco, el cual se trituró con agua y se filtró para dar **330** como un sólido blancuzco (0.078 g, 11%). ^1H 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 $(M-H)^-$.

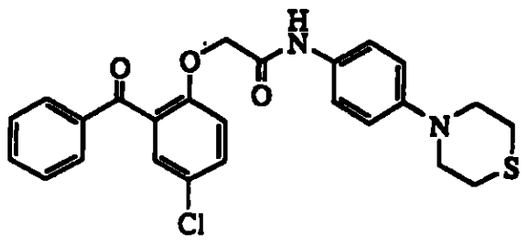
Ejemplo 137



331

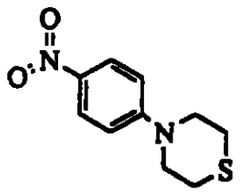
Sulfametoxazol (Aldrich, 0.424 g, 1.67 mmol), NEt_3 (0.25 mL, 1.79 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **320** (0.52 g, 1.68 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3:2 hexanos:acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **331** como un sólido blancuzco (0.021 g, 2.4 %). ^1H 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 $(M-H)^-$.

Ejemplo 138



332

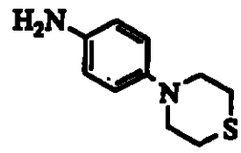
Etapa A:



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%). ^{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 $(M+H)^+$.

Etapa B:



334

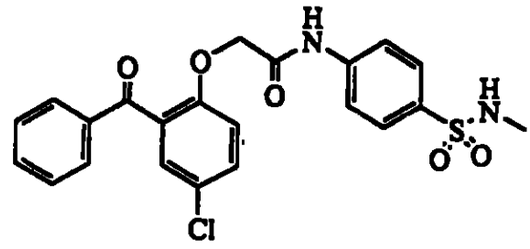
El compuesto **333** (1.04 g, 4.63 mmol), paladio en carbono (0.2 g, 10% p/p), etanol (20 mL) y THF (20 mL) se usaron como en el procedimiento general XII, para proporcionar **334** como un sólido marrón (0.95 g, material crudo).

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%). ^1H 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),

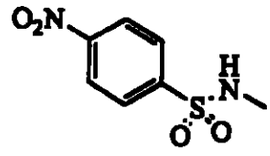
7.4 (s, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.55-65 (m, 2H), 7.8 (d, 2H); 9.45 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 465 $(M-H)^-$.

Ejemplo 139



335

Etapa A:

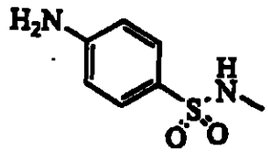


336

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. Después 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 usó sin purificación adicional.

Etapa B:



337

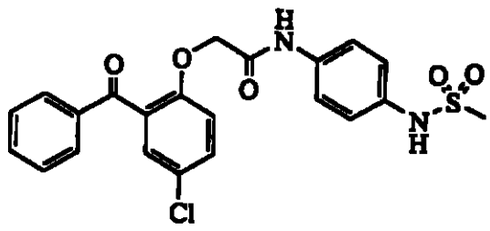
Se agregó paladio en carbono (2 g, 10% p/p), a una solución del compuesto **336** (17.3 g, 80 mmol), metanol (80 mL), THF (80 mL), y ácido clorhídrico (concentrado, 7 mL, 84 mmol) y se usó como en el procedimiento general XII para proporcionar **337** como un sólido blanco (14.3 g, 80%). El material 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 ácido clorhídrico **320** (0.444 g, 1.44 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se usaron como en el

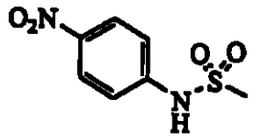
procedimiento generla X. Después de 6 días, se agregó otro equivalente de ácido clorhidrico **320** (0.444 g, 1.44 mmol), y la solución se agitó. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo y agua, y se suspendió en acetato de etilo. La suspensión se filtró y lo filtrado 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), 7.5 (s, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.7 (s, 4H), 7.9 (d, 2H), 10.2 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 457 $(M-H)^-$.

Ejemplo 140



338

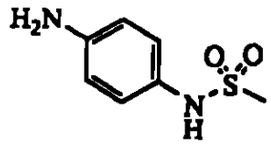
Etapa A:



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 bajo nitrógeno. Después de almacenar la solución resultante a 0°C por 2 días, el solvente se removió in vacuo. El producto se trituró con agua helada, se filtró, y se lavó con agua helada para proporcionar **339** como un sólido naranja/amarilla (8.87 g, 95%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Etapa B:



340

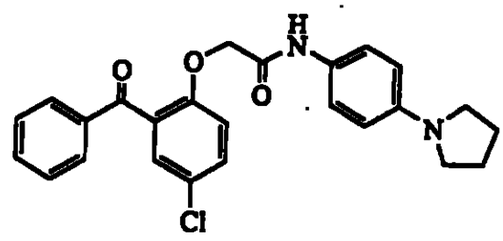
Se agregó paladio en carbono (0.14 g, 10% p/p) a una solución del compuesto **339** (1.0 g, 4.63 mmol), etanol (15 mL), y THF (20 mL) y la suspensión resultante se usó como en el procedimiento general XII con 50 psi de hidrógeno para proporcionar **340** como un aceite naranja (0.85

g). El material crudo se usó sin purificación.

Etapa C:

El compuesto **340** (0.85 g, 4.6 mmol) NEt_3 (0.87 mL, 6.2 mmol), acetonitrilo (8 mL), y cloruro del ácido **320** (1.29 g, 4.2 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se usaron como en el procedimiento general X. Después de 2 días, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo al 35% en hexanos para proporcionar **338** como un sólido blancuzco/amarillo pálido (0.480 g, 23%). ^1H 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 $(M-H)^-$.

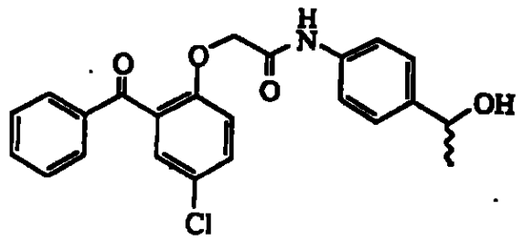
Ejemplo 141



341

4-(N-pirrolidina)anilina (Alpin, 0.262 g, 1.61 mmol), NEt_3 (0.23 mL, 1.65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del ácido **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 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



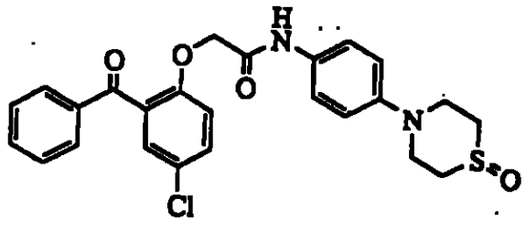
342

1-(4-aminofenil)etanol (Alpin, 0.25 g, 1.62 mmol), NEt_3 (0.25 mL, 1.79 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del ácido **320** (0.51 g, 1.65 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 45% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar **342** como un sólido incoloro (0.428 g, 63%). ^1H 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

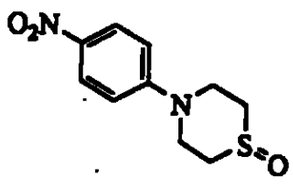
concentraron in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 99:1 cloruro de metileno:metanol y además se purificó por la placa de TLC preparativo eluido con 99:1 cloruro de metileno:metanol para proporcionar **343** como una espuma blancuzco (0.062 g, 14%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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

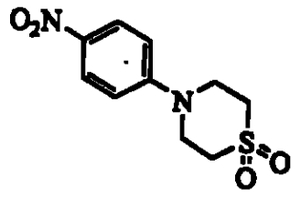


344

Etapa A:



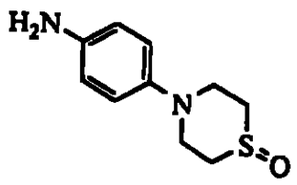
345



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 reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con meta bisulfito de sodio saturado, 2N NaOH, 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 adicional.

Etapa B:



347

La mezcla de **345** y **346** (8.47 g, 35.3 mmol), paladio en carbono (1.4 g, 10% p/p), etanol

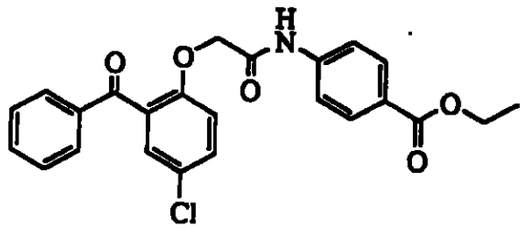
(100 mL), y THF (50 mL), se usó como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 4:1 y 9:2 hexanos:acetato de etilo para proporcionar **347** como un sólido amarillo (3.94 g, 53.2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 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 carboxílico **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 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 bronceado (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

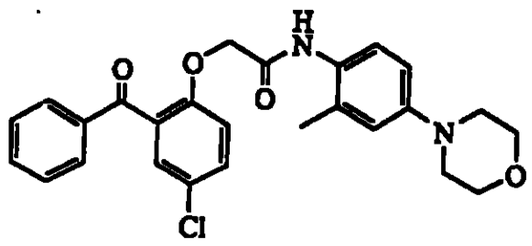


348

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 procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 hexanos:acetato de etilo, después se purificó por cromatografía instantánea usando 99:1 cloruro de metileno:metanol, para proporcionar **348** como un

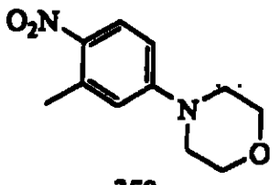
sólido blancuzco (0.02 g, 3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (d, 4H), 7.8 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 10.2 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 436 $(M-H)^-$.

Ejemplo 146



349

Etapa A:

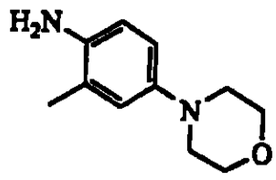


350

4-cloro-2-nitrotolueno (SALOR, 2 g, 11.7 mmol) en piridina (25 mL), bicarbonato de sodio (2 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 adicional.

Etapa B:



351

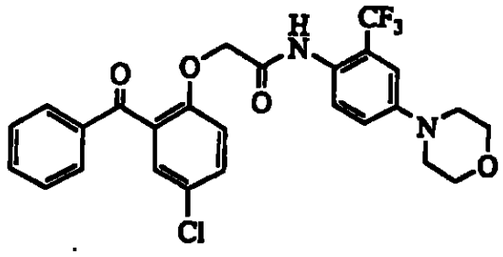
El compuesto **350** (0.72 g, 4.63 mmol), paladio en carbono (0.1 g, p/p al 10%), etanol (20 mL), y THF (20 mL) se usaron como en procedimiento general XII usando 50 psi de hidrógeno para proporcionar **351** cmo un sólido marrón (0.623 g, material crudo):

Etapa C:

El compuesto **351** (0.623 g, 3.2 mmol), NEt_3 (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 cromatografia instantánea usando 99.5:0.5 cloruro de metileno:metanol para proprocionar **349**

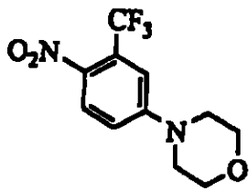
como una espuma naranja (0.072 g, 5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.9 (s, 3H), 3 (t, 4H), 3.7 (t, 4H), 4.65 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.6 (t, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.8 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 463 $(M-H)^-$.

Ejemplo 147



352

Etapa A:

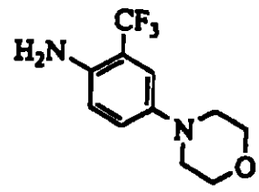


353

5-bromo-2-nitrobenzofluoruro (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 sólido amarillo (1.62 g, 79%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.8 (t, 4H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H). El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa B:



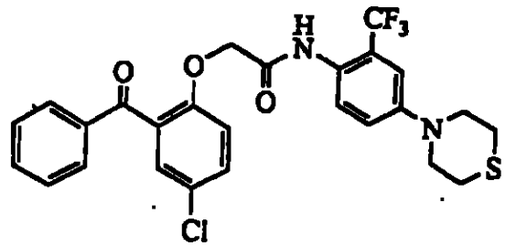
354

El compuesto **353** (1.62 g, 5.9 mmol), paladio en carbono (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 marrón (1.41 g, material crudo).

Etapa C:

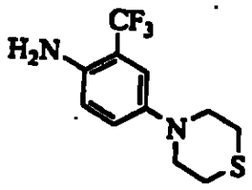
El compuesto **354** (1.41 g, 5.73 mmol), NEt_3 (0.8 mL, 5.74 mmol), acetonitrilo (15 mL), y cloruro del ácido **320** (1.8 g, 5.82 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo en hexanos al 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%). ^1H 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

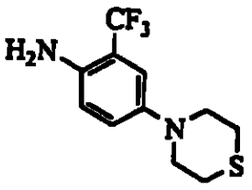
Etapa A:



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

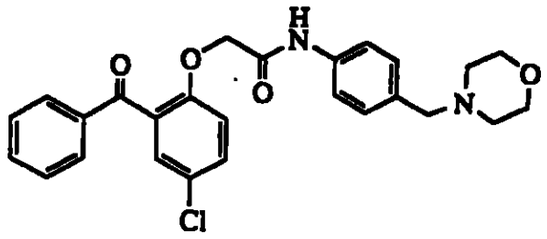
El compuesto **356** (1.63 g, 5.6 mmol),

paladio en carbono (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 marrón (1.29 g, 88%). El material crudo se usó sin purificación.

Etapa C:

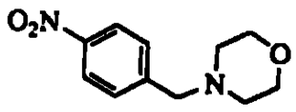
El compuesto **357** (1.29 g, 4.92 mmol), NEt_3 (0.7 mL, 5.02 mmol), acetonitrilo (15 mL), y cloruro del ácido **320** (1.52 g, 4.92 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantáneamente usando acetato de etilo en hexanos al 35%, para proporcionar **355** como un aceite naranja (0.264 g, 10%). ^1H 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



Etapa A:

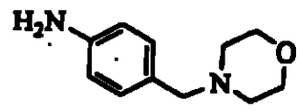
358



359

Se agregó 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 nitrógneo. La mezcla se filtró y lo filtrado se concentró in vacuo para proprocionar **359** como un sólido amarillo pálido (1.89 g, material crudo).

Etapa B:



360

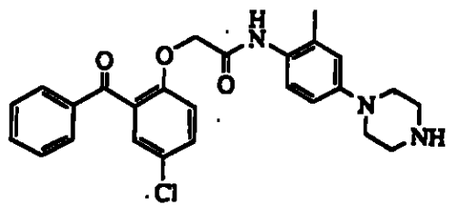
El compuesto **359** (1.89 g, 4.63 mmol), paladio en carbono (0.325 g, 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (25 mL), se usaron como se describe en el procedimiento general XII usando 50 psi de hidrógeno para proporcionar **360** como un sólido marrón (1.6, material crudo).

Etapa C:

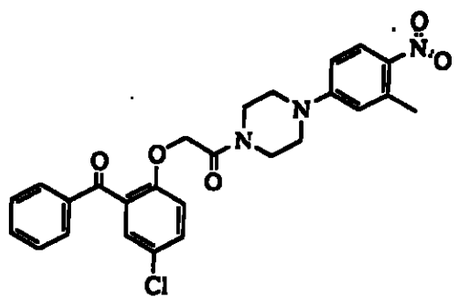
El compuesto **360** (1.6 g, 8.3 mmol), NEt_3 (0.95 mL, 6.8 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del ácido **320** (1.53 g, 4.95 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantáneamente usando un gradiente entre 9:1 y 4:1 Hexanos:acetato de etilo **358** como un sólido blancuzco (0.264 g, 12%). ^1H 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

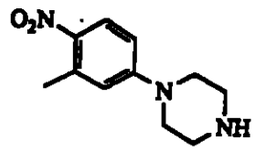


361



362

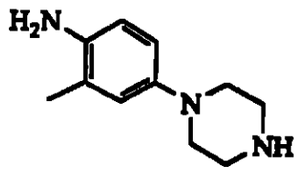
Etapa A:



363

Se agregó en forma de gota 4-cloro-2-nitrolueno (SALOR, 14.6 g, 8.5 mmol) en piridina (5 ml) a una solución 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 agregó piperazina adicional (1.5 g, 17.4 mmol) y bicarbonato de sodio (0.73 g, 8.7 mmol) y la mezcla se sometió 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 suspensión resultante se filtró y 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 concentró 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

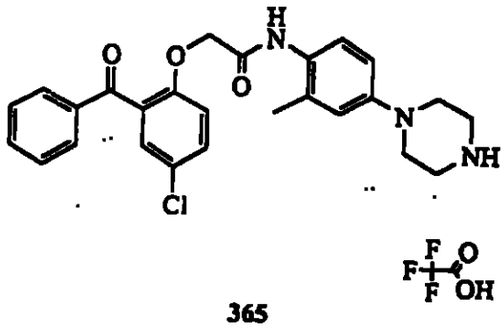
Se usó el compuesto **363** (1.88 g, 8.5 mmol), paladio en carbono (0.563 g, al 10% p/p), etanol (35 mL), y THF (35 mL) como en el procedimiento general XII para proporcionar **364** como un aceite amarillo (1.7 g). El producto crudo se usó sin purificación.

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 2N NaOH y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con 1N de sulfato hidrogenado de sodio a pH 1 y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente

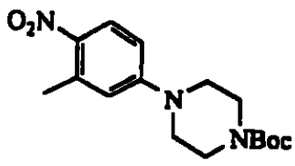
entre 3:2 hexanos:acetato de etilo, acetato de etilo y metanol para proporcionar **362** como un sólido amarillo (0.250 g) MS $(ES)^+$ *m/z* 494 $(M+H)^+$ y **361** como un sólido naranja (0.005 g, 0.1%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.96 (s, 3H), 2.79 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.66 (m, 2H), 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* 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 152



365

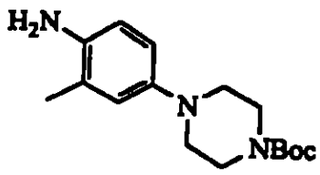
Etapa A:



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 filtró en caliente. Se agregó agua y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y éter 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 purificación.

Etapa B:

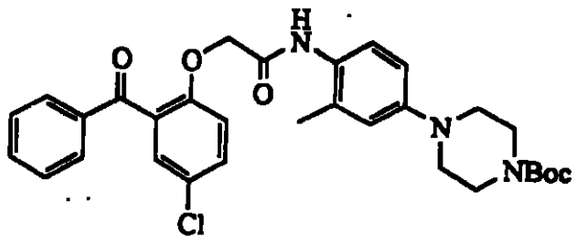


367

Se usaron el compuesto **366** (4.02 g, 12.5

mmol), paladio en carbono (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 celite eluida con 9:1 de cloruro de metileno:metanol y se concentró in vacuo para proporcionar **367** como un sólido rosa (2.96 g, de material crudo).

Etapa C:



368

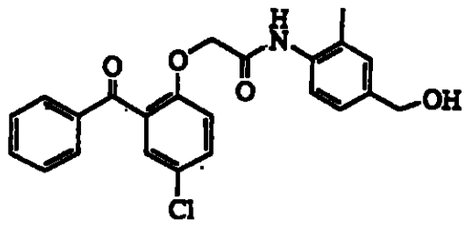
Se agregó en forma de gota cloruro del ácido **320** en cloruro de metileno, a una solución del compuesto **367** (0.362 g, 1.24 mmol) en piridina (20 mL) y se agitó por 2 días. La reacción se concentró in vacuo, se agregó etanol y hielo, y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter para proporcionar **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:

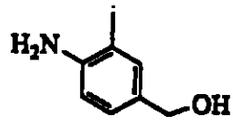
Se agregó TFA (15 mL, 195 mmol) a una solución del compuesto **368** (0.118 g, 0.21 mmol) en acetonitrilo y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, después se agregó tetracloruro de carbono para someterlo a azetropiación de TFA. Este procedimiento se repitió múltiples 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

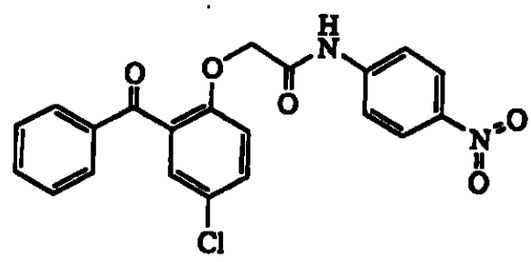
Se usó alcohol 3-metil-4-nitrobencílico (Aldrich 1 g, 5.98 mmol), paladio en carbono (0.265 g, al 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), como en el procedimiento general XII usando 58 psi de hidrógeno para proporcionar **370** como un sólido amarillo (0.65 g, al 79%). El material crudo se usó sin purificación.

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 ácido **320** (0.5 g, 1.62 mmol) en acetonitrilo (10 mL) como en el procedimiento general X. El producto se purificó por

cromatografía instantánea 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

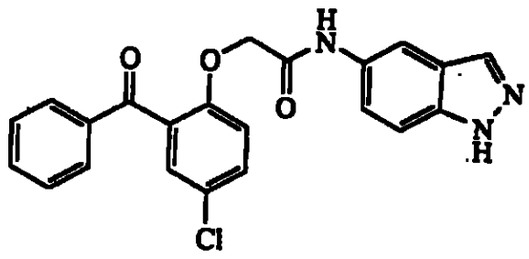


371

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 sólido blancuzco (0.012 g, al 2%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.4

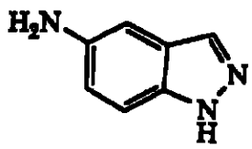
(d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 10 (s, 1H); MS (ES)$^-$ *m/z* 409 $(M+H)^-$.

Ejemplo 155



372

Etapa A:



373

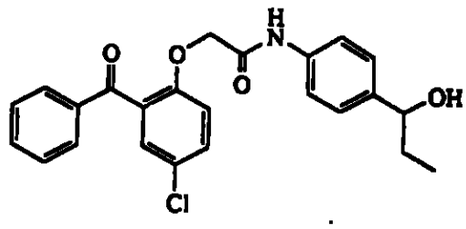
Se usó 5-nitroindazol (Aldrich, 1.2 g, 7.36 mmol), paladio en carbono (0.23 g, al 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (5 mL) como en el procedimiento general XII usando 78 psi de hidrógeno para proporcionar **373** como un sólido rosado (0.98 g, de material crudo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.7 (s, 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 mmol) en 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%). ^1H 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 $(M+H)^-$.

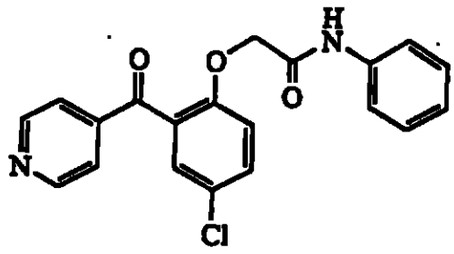
Ejemplo 156



374

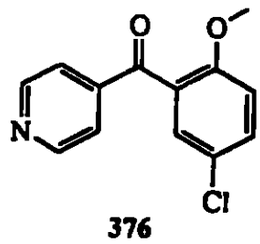
Se usó carbinol 4-aminofeniletilo (Apin, 0.254 g, 1.7 mmol), NEt_3 (0.28 mL, 2 mmol), acetonitrilo (6 mL) y cloruro del ácido **320** (0.53 g, 1.7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) como en el procedimiento general X. La mezcla se filtró, se lavó con 1M de sulfato hidrogenado de sodio, y lo filtrado se extrajo 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, cromatografía 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 metilenometanol para proporcionar **374** como un sólido blancuzco (0.29 g, al 4%). ^1H 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

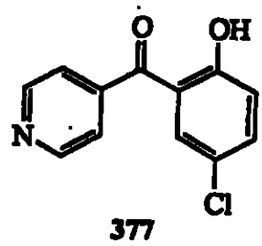


375

Se agregaron, el compuesto **378** (0.143 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)$^-$.

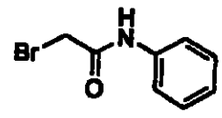


376



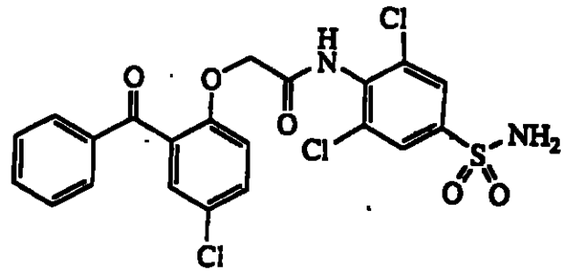
377

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 de metanol, **377** como un sólido amarillo (1.1 g al 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

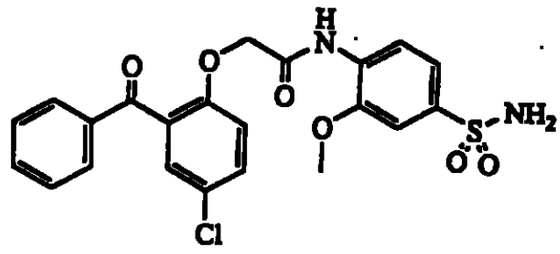
Ejemplo 158



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 ácido **320** (0.52 g, 1.7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) como en el procedimiento general X. La reacción se calentó a 40°C y se agitó por 3 días. Se agregó cloruro del ácido adicional **320** (0.52 g, 1.7 mmol) y la reacción se agitó por 7 días. La mezcla se concentró in vacuo, se suspendió en cloruro de metileno, se filtró y lo filtrado se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 99:1 cloruro de metileno:metanol, por cromatografía instantánea en un gradiente entre 1:1 y 9:1 acetato de etilo:hexanos y 98:2 cloruro de metileno:metanol como eluyente para proporcionar **379** como un aceite naranja (0.038 g, al 4.3%). ^1H 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 $(M+H)^-$.

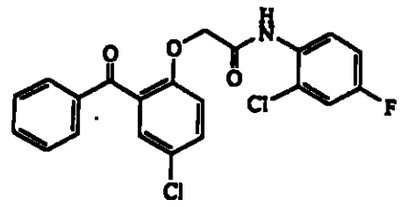
Ejemplo 159



380

Se usó sulfanilamida 3-metoxi-4-amino (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, al 14.4%). ^1H 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 $(M+H)^+$.

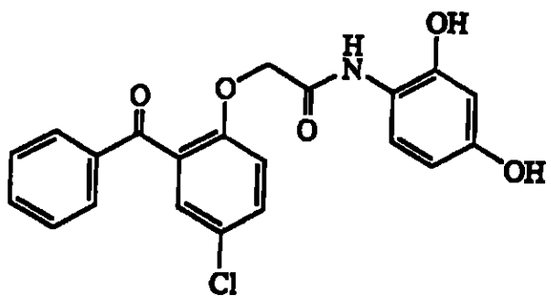
Ejemplo 160



381

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 reacción 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 sólido 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

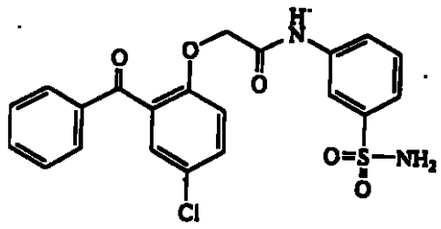


382

Se usó clorhidrato de resorcinol (Aldrich, 0.5 g, 3.4 mmol), acetonitrilo (20 mL volumen de

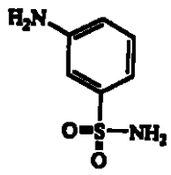
la reacción total), Et_3N (0.75 mL, 5.4 mmol) y cloruro del ácido **320** (0.8 g, 2.6 mmol) en acetonitrilo, como en el procedimiento general X. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y etanol se agregó a la solución. La mezcla se recristalizó de etanol y agua y los sólidos resultante se filtraron y se lavaron con éter para proporcionar **382** como un sólido rosado (0.207 g, al 20%). ^1H 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); MS (ES)$^+$ *m/z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162



383

Etapa A:



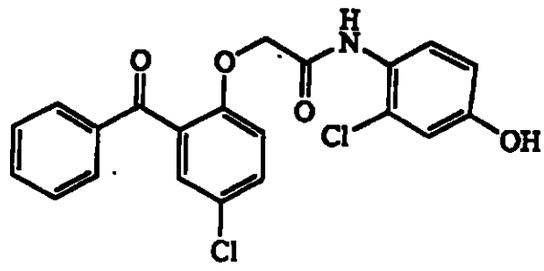
384

Se usó sulfonamida de 3-nitrobenceno (5 g, 24.7 mmol), paladio en carbono (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 sólido (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 total) 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 163

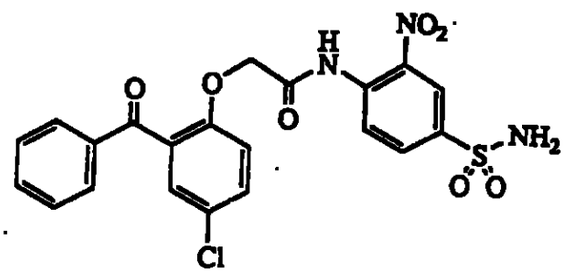


385

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 hexano:acetato de etilo para proporcionar **385** como un sólido naranja (0.120 g, al 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 $(M+H)^+$.

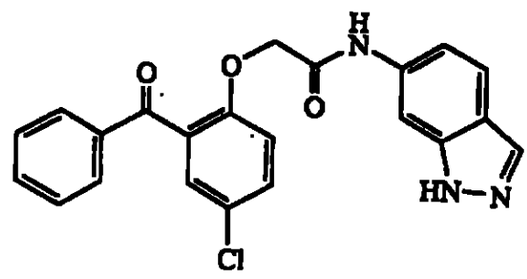
Ejemplo 164:



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-sulfanilamina (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 hexano:acetato de etilo y acetato de etilo para proporcionar **386** como un sólido blancuzco MS (ES^-) *m/z* 488 $(M-H)^-$.

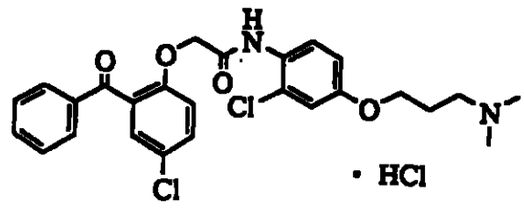
Ejemplo 165:



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 blanco (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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 166:

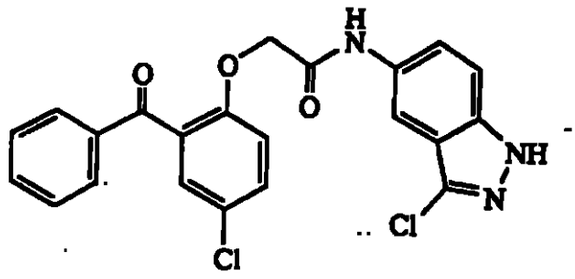


388

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 dias 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 1N de HCl 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 metanol y se agregó 1N de HCl en Et_2O (3 mL) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente por 7 días. Lo precipitado se

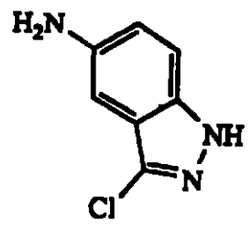
filtró y se lavó con éter para proporcionar **388** como un sólido naranja amarillento (0.125 g, al 10%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.8 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.5 (m, 2), 4 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45-7.58 m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (d, 2H), 9.05 (s, 1H); MS (ES$^+$) *m/z* 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 167



389

Etapa A:



390

Se combinaron 3-cloro-5-nitroindazol

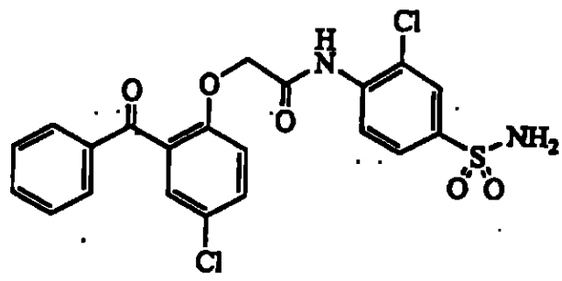
(Lancaster, 5 g, 25 mmol), ditionita de sodio (17.6 g, 101 mmol), etanol (150 mL) y agua (50 mL) en un matraz de bola equipado con una barra agitadora, un condensador a reflujo y nitrógeno en demanda y después se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua. Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar **390** como un sólido amarillo (1.3 g, al 31%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 12.7 (s, 1H); MS (ES^+) *m/z* 168 $(M+H)^+$. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Etapa B:

Se usó ácido carboxílico **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

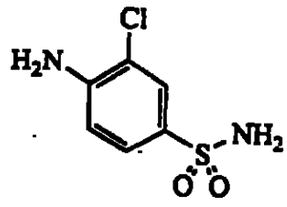
sólido resultante se filtró completamente y se recristalizó a partir de acetato de etilo:hexanos. Lo precipitado se filtró y se lavó con éter y 7:3 de acetato de etilo:hexanos para proporcionar **389** como un sólido de color canela (0.87 g, al 26%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.7 (s, 2H), 7.2 (d, 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

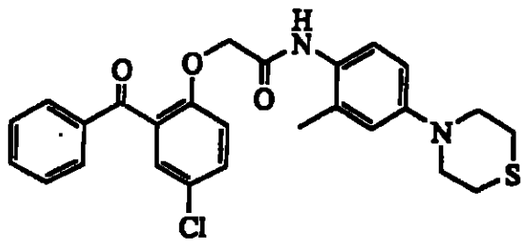
Se agregó hidróxido de amonio (40 mL) a fluoruro de 3-cloro-4-aminosulfonilo (Maybridge, 0.5 g, 2.4 mmol) y la mezcla se calentó a 62°C por 1 hora bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$ 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 (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.8 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.43

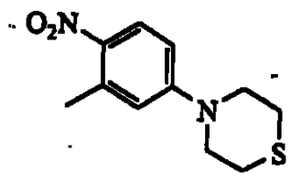
(s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.75 (dd, 3H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.3 (s, 1H).

Ejemplo 169



393

Etapa A:

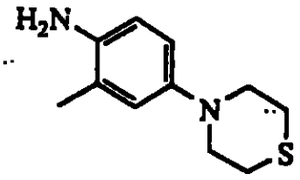


394

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 reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se 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, después se disolvió 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:



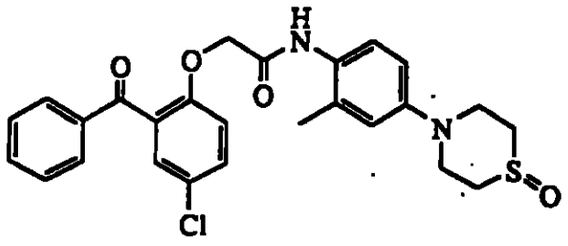
395

El compuesto **394** (0.29 g, 1.22 mmol), paladio en carbono (0.1 g, p/p 10%), 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 marrón (0.252 g, material crudo).

Etapa C:

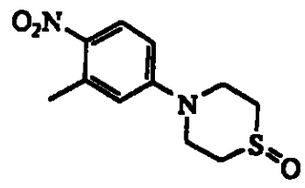
El compuesto **395** (0.252 g, 1.2 mmol), acetonitrilo (12 mL), Et_3N (0.3 mL, 2.1 mmol), y cloruro del ácido **320** (0.38 g, 1.2 mmol), se usaron como en el procedimiento general X. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7:3 hexanos:acetato de etilo como el eluyente para proporcionar **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

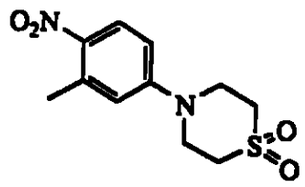


396

Etapa A:



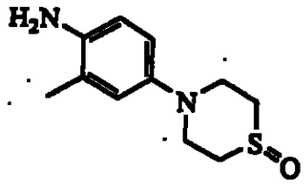
397



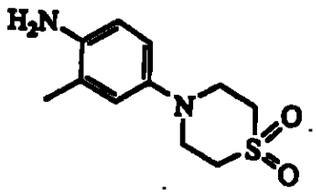
398

Se agregó en forma de gotas, ácido 3-cloroperbenzoico (Aldrich, 0.046 g, 2.7 mmol) en cloruro de metileno, a una solución 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 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se lavó con metabisulfito de sodio saturado, 2N NaOH, 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).

Etapa B:



399



400

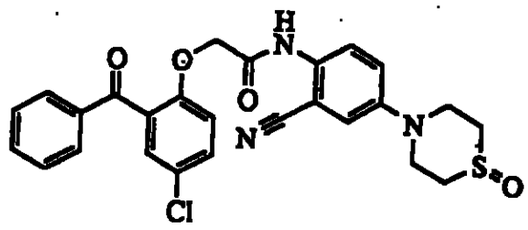
La mezcla de **397** y **398** (12.3 g), paladio en carbono (3.7 g, p/p 10%), etanol (100 mL), THF (30 mL), y metanol (75 mL) se usaron como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno para proporcionar un aceite. El producto se purificó en gel de sílice por cromatografía instantánea, usando 7:3 hexanos:acetato de etilo, acetato de etilo al 100%, y 4:1 acetato de etilo:metanol como eluyentes para proporcionar **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), 6.29 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.64 (s, 1H); MS (ES$^+$) *m/z* 225 (M+H)$^+$ y **400** como un sólido (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 $(M+H)^+$.

Etapa C:

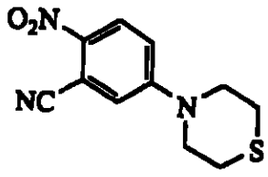
Se usó ácido carboxílico **105** (2.02 g, 6.95 mmol), HCA (0.528 mL, 3.48 mmol), THF (20 mL), PPh_3 (1.82 g, 6.95 mmol) en THF (15 mL), sulfóxido **399** (1.56 g, 6.95 mmol) en THF (125 mL volumen de la reacción total) y piridina (6.75 mL, 83.5 mmol) como en el procedimiento general XIII. La mezcla de reacción se filtró y lo filtrado se concentró in vacuo. Lo concentrado se purificó por cromatografía 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).

Ejemplo 171



401

Etapa A:

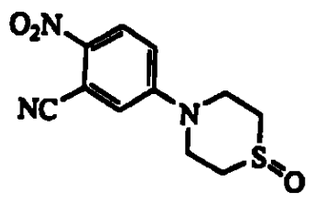


402

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.

Etapa B:

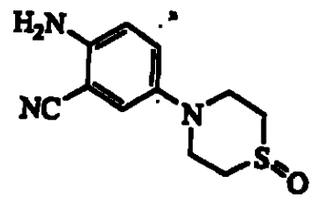
520



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 por reacción) a -20°C y la mezcla se agitó por 15 minutos, después de los cual 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, 2N de NaOH 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).

521



404

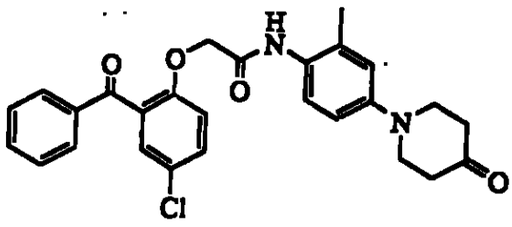
Se usó paladio en carbono (0,23 g, al 10% p/p), el compuesto **403** (0.5 g, 1.9 mmol), etanol (30 mL volumen de la reacción total), THF (20 mL) y metanol (20 mL) como en el procedimiento general XII para proporcionar **404** como un aceite verde (0.41 g, al 93%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.68 (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 instantánea usando un gradiente entre 7:3 de hexanos:acetato de etilo y 4:1 acetato de

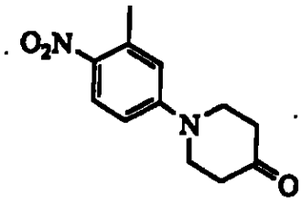
etilo:metanol como eluyente, una placa preparativa TLC usando 9:1 cloruro de metileno:metanol con Et_3N al 0.1% como eluyente. Lo concentrado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con 2N de HCl. Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar **401** 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

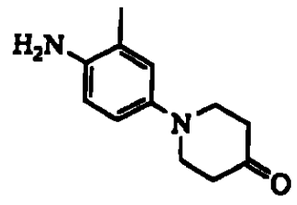
Etapa A:



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 sometió a reflujo durante la noche. La solución de dos fases se separó y los orgánicos se concentraron in vacuo. Lo concentrado se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron en $MgSO_4$ 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 $(M+H)^+$.

Etapa B:

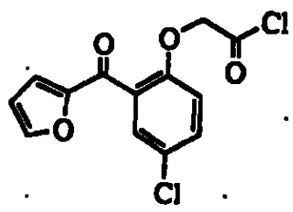


407

Se usó el compuesto **406** (0.57 g, 2.4 mmol), paladio en carbono (0.17 g, al 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).

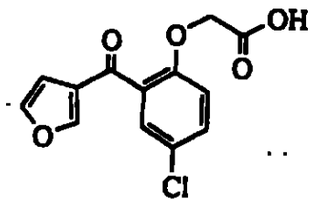
Etapa C:

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 intantánea usando un gradiente entre 1:1 de hexanos:acetato de etilo y acetato de etilo al 100% como eluyente para proporcionar **405** como un sólido (0.32 g, al 31%). ^1H 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

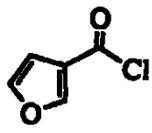
Se usó ácido carboxílico **115** (1 g, 3.6 mmol), cloruro de metileno (30 mL) y cloruro de tionilo (7.6 mL, 104 mmol) como en el procedimiento general XV para proporcionar **408** como un aceite púrpura (1.24 g, como material crudo).



409

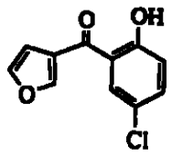
Se usó éster **412** (15.92 g, 52 mmol), etanol (EtOH, 150 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2.71 g, 65 mmol) como en el procedimiento general IV para proporcionar **409** como un sólido de color canela (7.47 g, al 51.6%). El material crudo se usó sin

purificación.



410

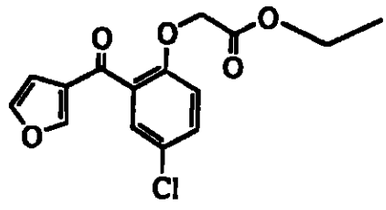
Se agregó en forma de gotas cloruro de tionilo (60 mL, 800 mmol) a una solución de ácido 3-furoico (11.21 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas. La solución se concentro in vacuo para proporcionar el cloruro del ácido **410** como un aceite (13 g, de material crudo).



411

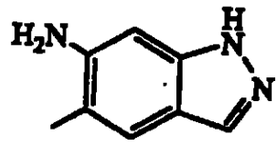
Se usó cloruro del ácido **410** (13 g, 100 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 13.6 g, 100 mmol), CH_2Cl_2 (200 mL) y 4-cloroanisol (12.25 mL, 100 mL) como en el procedimiento general III. El producto se purificó por cromatografía

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 lavó con hexanos para proporcionar **411** como un sólido cristalino amarillo (12.3 g, al 55%). ^{1}H 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).



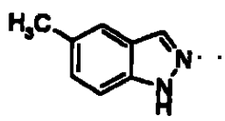
412

Se usó 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 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 usó sin purificación.



413

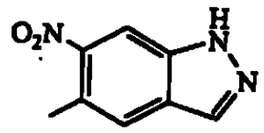
Se usó el compuesto **415** (0.4 g, 2.3 mmol), paladio en carbono (0.12 g, al 10% p/p) y etanol (50 mL) como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrógeno para proporcionar **413** como un sólido canela (0.35 g, de material crudo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.05 (s, 3H), 4.96 (bs, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 12.16 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 445 $(M-H)^-$.



414

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10.13 mL, 100 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (50 mL) a una solución agitada de ácido sulfúrico concentrada (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

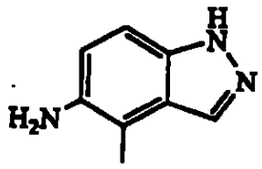
se vertió en agua helada (1800 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se separaron y concentraron in vacuo para proporcionar **414** como un sólido naranja (2.98 g, al 44%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.02 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 7 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).



415

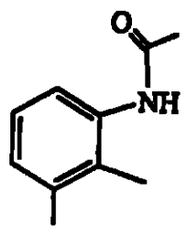
Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (0.67 g, 9.7 mmol) en agua (4 mL) a una solución agitada del compuesto **414** (1.6 g, 9.6 mmol) y ácido glacial acético (250 mL) a 0°C. La reacción se agitó por 15 minutos a 0°C, y a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción almacenó por 9 días. La mezcla se concentró in vacuo. Lo concentrado se trituró con agua y la suspensión resultante se agitó por 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. Los orgánicos se separaron y se

purificaron adicionalmente por cromatografía intsantánea usando 9:1 hexanos:acetato de etilo y 1:1 hexanos:acetato de etilo para proporcionar **415** como un sólido 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).



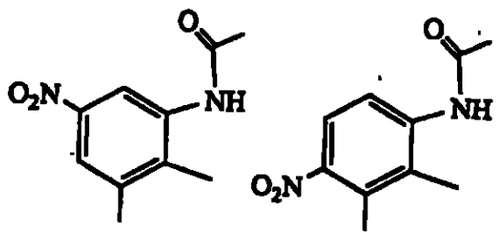
416

Se usó el compuesto **420** (1.07 g, 6 mmol), paladio en carbono (0.33 g, al 10% p/p), etanol (39 mL) y THF (20 mL) como en el procedimiento general XII usando 80 psi de hidrógeno para proporcionar **416** como un sólido marrón (0.53 g, al 60%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 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

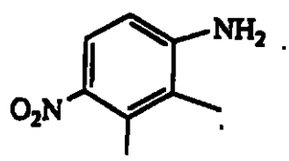
Se agregó anhidrido acético (25 mL, 265 mmol) a una solución agitada de 2,3-dimetilanilina (Aldrich, 31.2 g, 257 mmol) y tolueno (50 mL) bajo nitrógeno. El sólido resultante se filtró y se lavó con hexano y éter para proporcionar **417** como un sólido blanco (40.59 g, de material crudo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.06 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H)., 9.35 (bs, 1H).



418

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (6.2 g, 61 mmol) en ácido sulfúrico

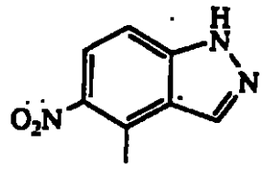
concentrado (75 mL) durante 1 hora a una solución agitada enfriada de ácido sulfúrico concentrada (50 mL) y el compuesto **417** (10 g, 61 mmol) a -17°C. El baño enfriante se removió y la reacción se agitó a 0°C por 1 hora. La solución se vertió en agua helada (2000 mL) y se agitó vigorosamente. La solución se extrajo con cloruro de metileno. Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía 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.



419

Se agregó en forma de gotas el compuesto **418** (4.24 g, 20.4 mmol) a una solución agitada de hidroxido de potasio (1.2 g, 21 mmol), agua

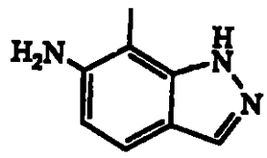
(50 mL) y etanol (200 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 1 hora. Se agregó a la reacción agua en forma de gotas (50 mL) y la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. Un precipitado se filtro y se lavo con agua y éter. Lo filtrado se extrajo con éter y los orgánicos se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para dar **419** como un sólido amarillo (2.02 g, al 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

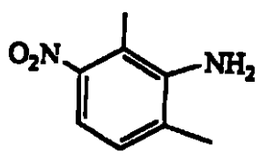
Se agregó en forma de gotas nitrilo de sodio (0.42 g, 6 mmol) en agua a una solución agitada del compuesto **419** (1 g, 6 mmol) y ácido glacial acético (50 mL) a 0°C y se agitó por 1 hora. La reacción se almacenó por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentro in vacuo y lo concentrado se trituró con agua. El

sólido resultante se filtró 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 $(M-H)^-$.



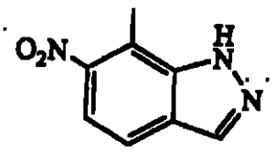
421

Se usó el compuesto **423** (2.69 g, 15.2 mmol), paladio en carbono (0.8 g, al 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 de color canela (1.43 g, al 63%). El material crudo se usó sin purificación.



422

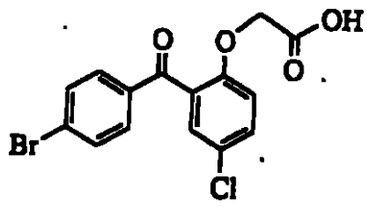
Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10.13 mL, 100 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (50 mL) a una solución agitada de ácido sulfúrico concentrado (50 mL) y 2,6-dimetilanilina (Aldrich, 12.32 g, 100 mmol) a -10°C y se agitó por 1 hora. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos 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.



423

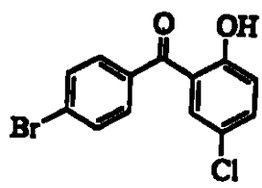
Nitrito de sodio (2.34 g, 34 mmol) en agua (10 mL) se agregó en forma de gotas a una solución agitada del compuesto **422** (5.63 g, 34 mmol) y ácido glacial acético (500 mL) a 0°C y se agitó por 15 minutos. Se removió el baño enfriante y la reacción se almacenó a

temperatura ambiente por 6 días. La mezcla se concentró in vacuo y lo concentrado se trituró con agua. El sólido 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.



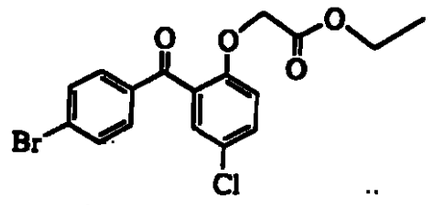
424

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 proporcioanr **424** como un sólido blancuzco (10.71 g, 69%). El material crudo se usó sin purificación adicional.



425

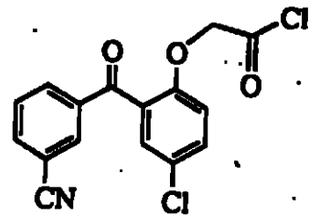
Cloruro de 4-bromobenzoilo (8.73 g, 40 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 5.3 g, 40 mmol), CH_2Cl_2 (125 mL), y 4-cloroanisol (4.87 mL, 40 mmol), se usaron como en el procedimiento general I para proporcionar **425** como un sólido amarillo (14.27 g, material crudo).



426

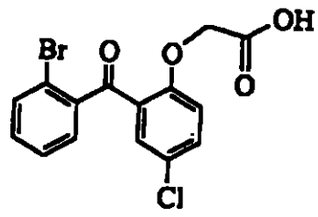
El compuesto **425** (14.27 g, 65 mmol), carbonato de potasio (45 g, 325 mmol), bromoacetato de etilo (7.57 mL, 68 mmol), y acetona (250 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcioanar **426** como un sólido de color canela (16.72 g, 65%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.6 (s, 2H), 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

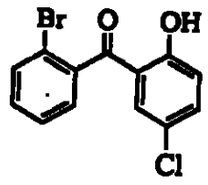
Se usaron el ácido carboxílico **129** (1.5 g, 4.8 mmol), cloruro de metileno (30 mL), y cloruro de tionilo (10 mL, 137 mmol), como en el procedimiento general XV para proporcionar **427** como un sólido blancuzco, pegajoso (1.58 g, material crudo).



428

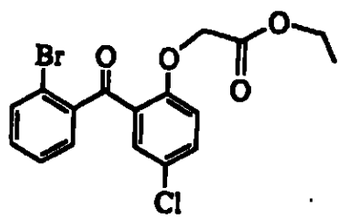
Ester **430** (17.25 g, 43 mmol), etanol (200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido

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

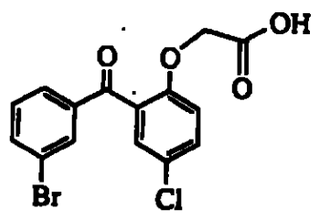
Cloruro de 2-bromobenzoilo (10 g, 46 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 6.2 g, 46 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), y 4-cloroanisol (5.6 mL, 46 mmol), se usaron como en el procedimiento general I para proporcionar **429** como un sólido de color canela (13.76 g, material crudo).



430

El compuesto **429** (13.76 g, 44 mmol),

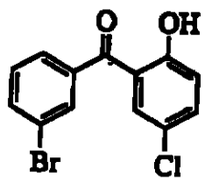
carbonato de potasio (30.52 g, 221 mmol), bromoacetato de etilo (5.14 mL, 46 mmol), y acetona (250 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **430** como una sólido amarillo (17.24 g, material crudo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.5 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 12.95 (bs, 1H).



431

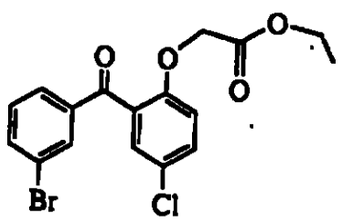
El éster **433** (17.24 g, 43 mmol), etanol (EtOH, 200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2.27 g, 54 mmol) se usaron como en el procedimiento III para proporcionar **431** como un sólido blanco (6.53 g, 41%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.65 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 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

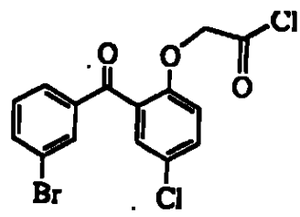
Cloruro de 3-bromobenzoilo (24.11 g, 110 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 15 g, 113 mmol), CH_2Cl_2 (250 mL), y 4-cloroanisol (13.46 mL, 110 mmol), se usaron como el procedimiento general I para proporcionar, después de la trituración del concentrado con hexanos y filtración, **432** como un sólido verde (25.57 g, 75%). El material crudo se usó sin purificación adicional.



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)$^+$.

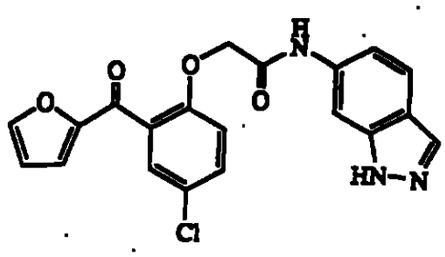


434

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 proprorcionar **434** como un aceite ligeramente marrón (2.96 g, 94%). El material se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 173

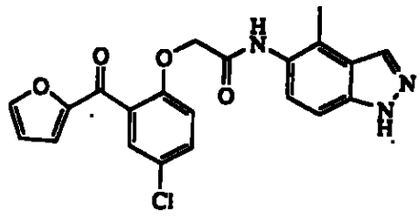
543



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 1:1 hexanos:acetato de etilo y acetato de etilo 100% para proporcionar **435** como un aceite naranja (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).

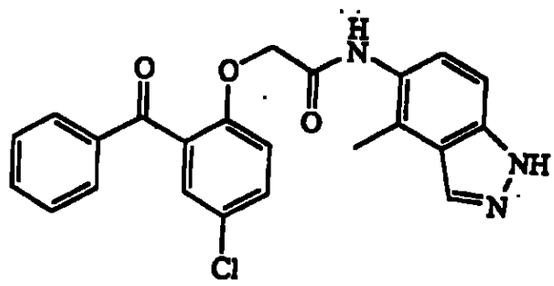
Ejemplo 174



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 reacción 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).

Ejemplo 175

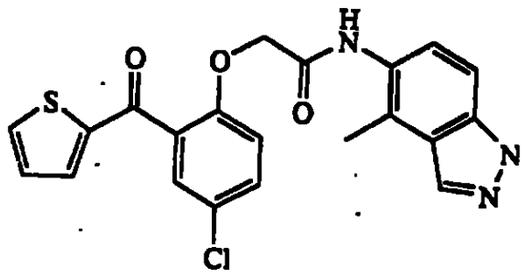


437

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 cromatografía instantánea usando 1:1 hexanos:acetato de etilo para proporcionar **437** como un sólido blancuzco (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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 176

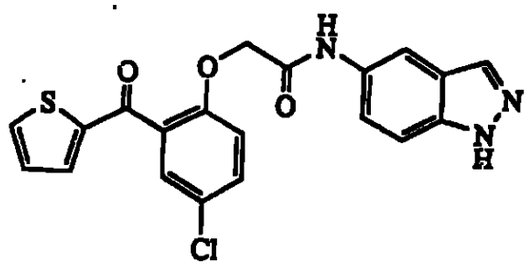


438

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 cromatografía

instantánea usando 7:3 acetato de etilo:hexanos y 100% acetato de etilo para proporcionar **438** como un sólido blancuzco (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 $(M-H)^-$..

Ejemplo 177

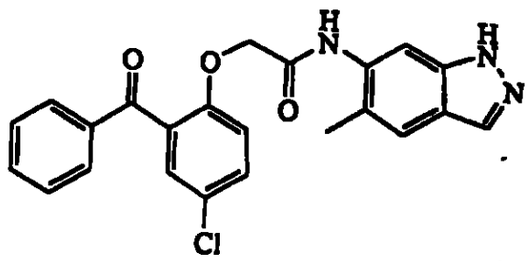


439

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 purificó por cromatografía 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).

Ejemplo 178

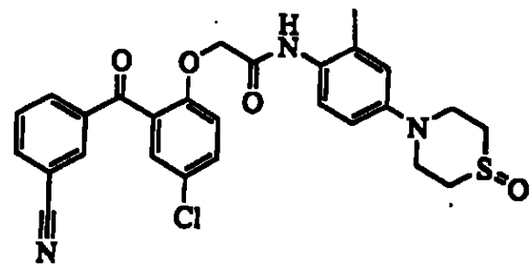


440

El compuesto **413** (0.1 g, 0.68 mmol), NEt_3 (0.19 mL, 2.6 mmol), acetonitrilo (3 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 instantánea 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), 13 (bs, 1H); MS (ES^-) *m/z* 420 $(M+H)^+$.

Ejemplo 179

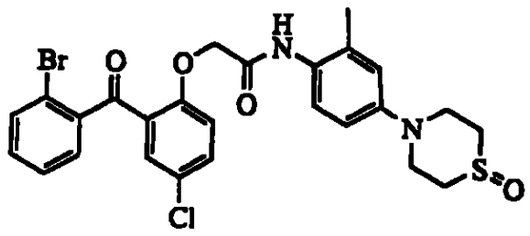


441

El compuesto **399** (1.2 g, 5.4 mmol) en acetonitrilo (45 mL, de volumen total de reacción), cloruro del ácido **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 purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 cloruro de metileno:metanol como el eluyente para proporcionar **441** como un sólido blancuzco (0.59

g, 31%). ^{1}H 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).

Ejemplo 180

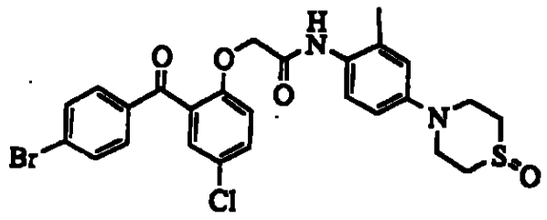


442

El compuesto **428** (0.443 g, 1.2 mmol), HOBt (0.16 g, 1.2 mmol), DMF (2 mL), 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 romatografía instantánea usando 98:2 cloruro de metileno:metanol como el eluyente, para proporcionar **442** como una espuma blancuzca (0.154 g, 22%). ^{1}H 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).

Ejemplo 181

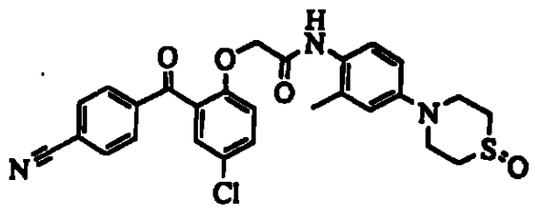


443

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 romatografía instantánea 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 $(M-H)^-$.

Ejemplo 182

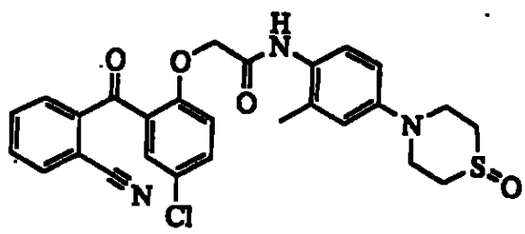


444

Cianuro de cobre (0.029 g, 0.33 mmol), se agregó 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 secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía 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), 8.88 (s, 1H); Ms (ES^-) *m/z* 521 $(M-H)^-$.

Ejemplo 183

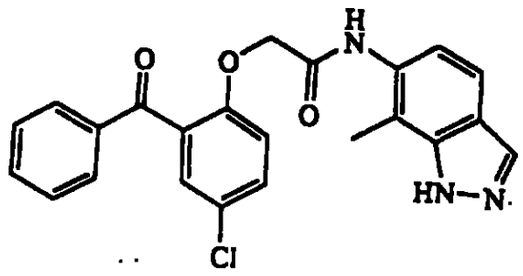


445

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 sólido 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 cromatografía 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%). ^{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 (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

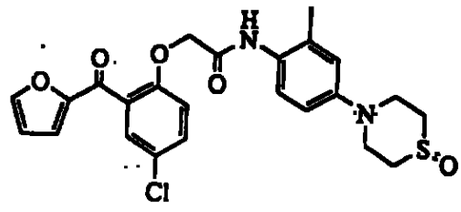


446

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 secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron in vacuo. El sólido resultante se trituró 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

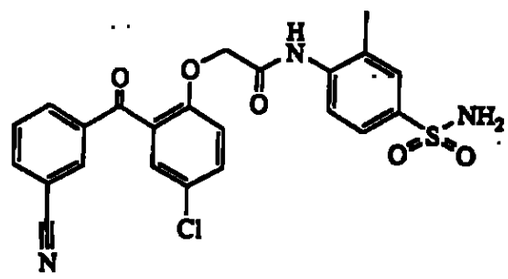


447

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 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 186

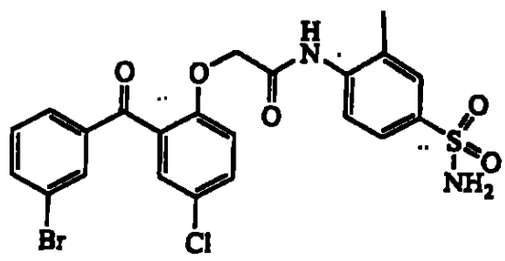


448

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 95:5 de cloruro de metileno:metanol como eluyente y placa de TLC preparativa eluída dos veces como 98:2 cloruro de metileno:metanol para producir el **448** como un sólido blancusco (0.104 g, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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

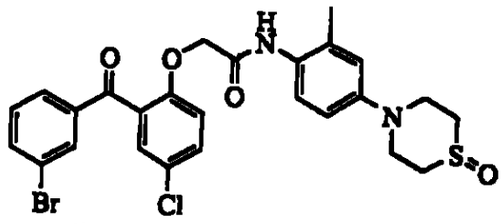


449

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 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

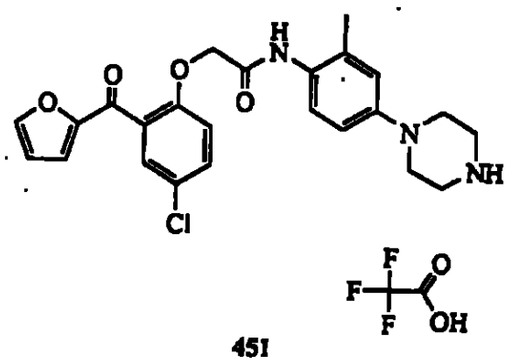


450

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 purificó 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), 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

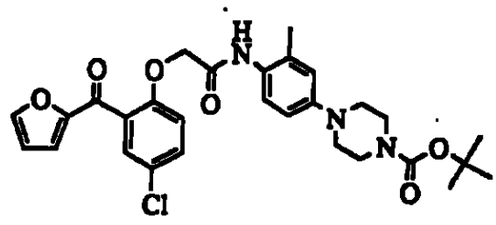


451

Se adicionó ácido trifluoroacético (TFA, 5 mL, 65 mmol) a una solución 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

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

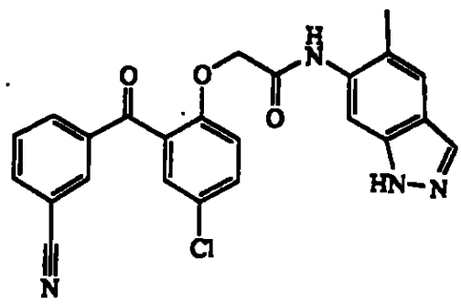


452

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 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

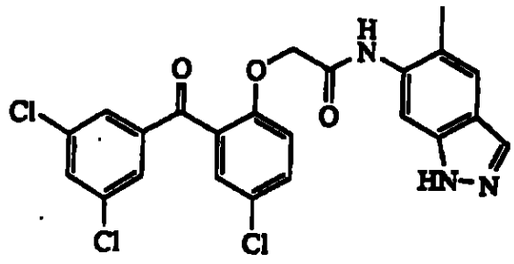


453

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%). ^1H 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

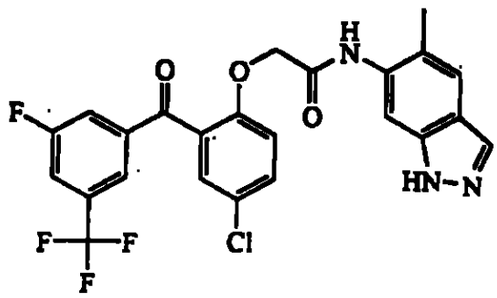


454

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 la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter 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

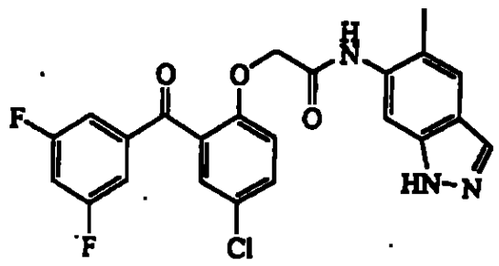


455

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 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 sólidos se lavaron con éter para producir el **455** como un sólido 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

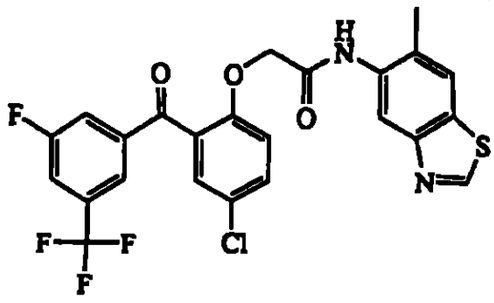


456

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 solución de la amina **413** (0.09 g, 0.61 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.453 g, 5.4 mmol), y agua (0.5 mL) como se usó en el

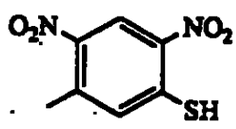
procedimiento general VI. La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 1 h, después de este tiempo se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter para dar un sólido gris. El producto se purificó por la filtración a través de un tapón de sílica 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

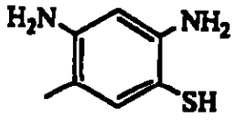
Paso A:



458

Se adicionó el monohidrato sulfuro de sodio (3.19 g, 13.3 mmol) a una solución 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 acidificó a pH 2. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con HCl 1N para producir el **458** como un sólido 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).

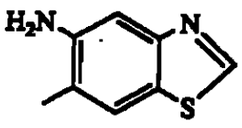
Paso B:



459

Se utilizaron el compuesto **458** (2.64 g, 12.3 mmol), paladio sobre carbono (2 g, 20% 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

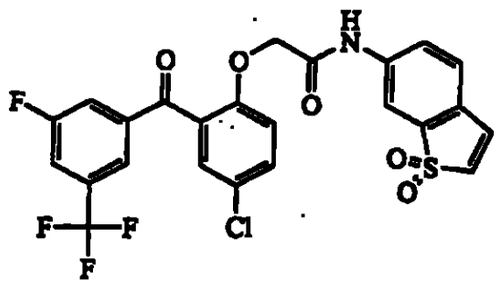
El ácido fórmico (96%, 20 mL) se adicionó al compuesto **459** en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se vertió en NaOH 2N (200 mL) y el pH se ajustó a 10. La mezcla se extrajo 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 como eluyente

para producir el **460** como un sólido blanco (0.03 g, 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 $(M+H)^+$.

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 $(M-H)^-$.

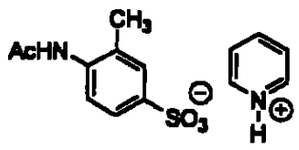
Ejemplo 196



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 orgánicos 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

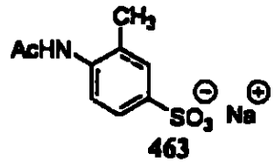
metileno:metanol como eluyente para producir el **461** como un sólido amarillo (0.013 g, 10%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.75 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); MS (ES^-) *m/z* 538 $(M-H)^-$.



462

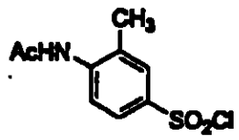
En un matraz de fondo redondo se colocaron ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (50.0 g, 2.67 mmol), y piridina (300 mL). Se adicionó por goteo anhídrido acético (38 mL, 403 mmol) desde un embudo de adición y la mezcla resultante se dejó agitar por 2 h a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron bajo 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 sólido café el cual se filtró y se lavó con varias porciones adicionales de alcohol etílico

y se secó bajo vacío (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).



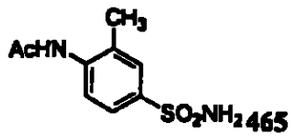
463

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 filtró, se lavó con una porción final de alcohol etílico y se secó bajo vacío (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).



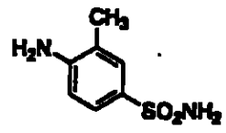
464

Se adicionaron la sal de ácido sulfónico **463** (42.34 g, 169 mmol) y DMF (300 mL) a un matraz que se equipó con una barra agitadora y nitrógeno 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 reacción no excedió 10°C. Luego que la adición se completo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 1/2 adicionales, después de este tiempo se vertió en un vaso de laboratorio que contiene hielo triturado. El sólido 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).



465

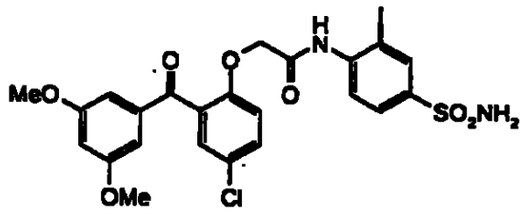
En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda, se colocaron acetato de sodio (19.82 g, 241.6 mmol) y alcohol etílico (200 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se hizo burbujear gas amoníaco a través de la solución de acetato de sodio por 5 min, luego se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (25.63 g, 103 mmol) como un sólido 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 filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **465** como un sólido amarillo (8.4 g, 36%), el cual se usó sin purificación adicional.



466

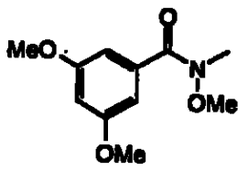
Un matraz de fondo redondo se equipó con una barra agitadora, un condensador a reflujo y nitrógeno a demanda. En el matraz se colocaron sulfonamida **465** (8.4 g, 36.80 mmol), alcohol etílico (200 mL) y ácido clorhídrico 2N (128 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante la noche, 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 lavó 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).

Ejemplo 197:



467

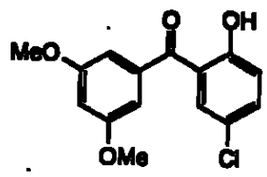
Paso A:



468

El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General VII a partir de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (2.00 g, 10.0 mmol). La reacción dio el **468** como un aceite incoloro (2.143 g, 95%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.75 (d, 2H), 6.49 (t, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

Paso B:

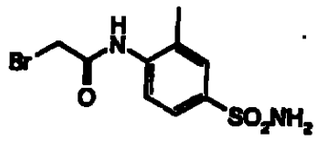


469

Una solución de 2-bromo-4-clorofenol (0.830 g, 4.0 mmol) en 20 mL de THF se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (5.5 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 8.8 mmol) durante 5 min, y la mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 h. Una solución de **468** (0.901 g, 4.0 mmol) en 5 mL de THF se adicionó por goteo durante 4 min, y la mezcla resultante se agitó a -78°C por 1.25 h, luego a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 1.193 g de un aceite café. La purificación por cromatografía instantánea usando 10% de EtOAc/hexanos como un eluyente seguido por la cristalización a partir de éter caliente dio el **469** como cristales amarillos (0.234 g, 20%): ^1H

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.68 (t, 1H), 3.84 (s, 6H).

Paso C:



470

Una solución del **466** (5.0 g, 26.85 mol) y piridina (2.4 mL, 29.53 mmol) en 150 mL de cloroformo se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se adicionó por goteo bromuro de bromoacetilo (2.6 mL, 29.53 mmol) durante 20 min, y la mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente tal como se agitó por 18 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 150 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 100 mL de CH_2Cl_2. Tanto el orgánico como las capas acuosas se filtraron para rendir un sólido beige. Este sólido se suspendió en 40 mL de HCl 1N y se agitó varios minutos. Luego el sólido se filtró y enjuagó con CH_2Cl_2, MeOH, y hexanos

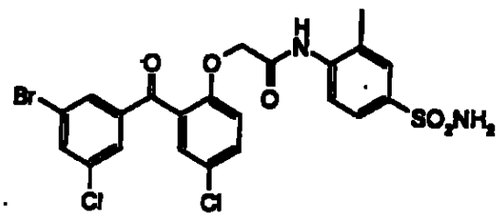
para rendir el **470** (5.705 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.84 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.23 (br s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Paso D:

Una mezcla del **469** (0.144 g, 0.49 mmol), **470** (0.162 g, 0.53 mmol), y carbonato de potasio (0.339 g, 2.45 mmol) en 5 mL de acetona se calentó a reflujo por 6 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue secada durante la noche, se adicionó otros 5 mL de acetona, y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 8 h, luego se agitó a temperatura ambiente por 22 h. la mezcla de reacción se vertió en 30 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 30 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron para eliminar el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.195 g de un sólido amarillo. La purificación por suspensión en éter caliente seguido por filtración dio el **467** (0.094 g, 37%): MS(AP+) *m/z* 518.9 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 7.63-7.60

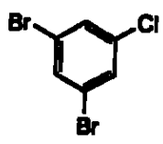
(m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.71 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

Ejemplo 198:



471

Paso A:

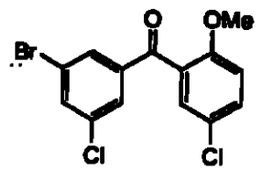


472

Una solución de 1,3,5-tribromobenceno (9.44 g, 30 mmol) en 120 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (13.2 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 33 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 10 min adicionales, luego se adicionó hexacloroetano (7.15 g, 30.2 mmol) en pequeñas

porciones durante 3 min. La mezcla de reacción luego se agitó por 15 min a -78°C, seguido por 3.2 h a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre 100 mL de agua y 100 mL de EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con unos 100 mL adicionales de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar el **472** como un sólido café pálido (7.72 g, 95%): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.57 (t, 1H), 7.47 (d, 2H).

Paso B:

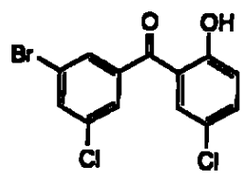


473

Una solución de **472** (7.62 g, 28.2 mmol) en 100 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (12.6 mL de una solución 2.5 M en hexanos; 31.5 mmol) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 13 min

adicionales, luego se adicionó el **183** (6.57 g, 28.6 mmol) en pequeñas porciones durante 23 min. La mezcla de reacción luego se agitó por 22 h cuando el baño se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 9.46 g de un sólido beige. La recristalización a partir de MeOH caliente dio el **473** (6.45 g, 64%): MS (AP-) *m/z* 358 (M-H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.76 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.72 (s, 3H).

Paso C:



474

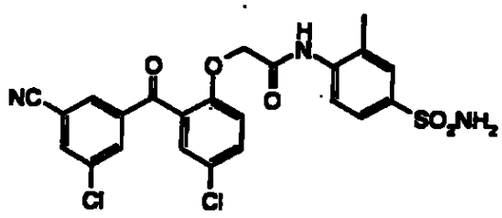
El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General IX a partir del **473** (0.338 g, 0.94 mmol). La reacción dio el **474**

(0.325 g, 100%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.54 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.02 (d, 1H).

Paso D:

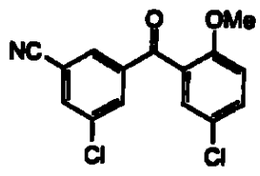
Una mezcla del **474** (0.173 g, 0.50 mmol), **470** (0.154 g, 0.50 mmol), y carbonato de potasio (0.346 g, 2.5 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo por 15 h y se agitó a temperatura ambiente otras 4 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 35 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 35 mL de EtOAc. La capa acuosa luego se filtró y se extrajo con otros 20 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.230 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea usando 0.5-1% de $MeOH/CH_2Cl_2$ dio el **471** (0.048 g, 17%): MS (AP+) *m/z* 573 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.47 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.20-7.18 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 199:



475

Paso A:

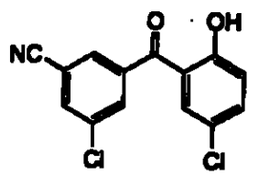


476

Una solución de **473** (0.299 g, 0.83 mmol), cianuro de sodio (0.086 g, 1.76 mmol), yoduro de cobre (I) (0.028 g, 0.15 mmol), y tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0.113 g, 0.10 mmol) en 8 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo por 40 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con 50 mL de EtOAc y se filtró a través de Celite. La solución resultante se lavó con 25 mL de agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 0.375 g de una goma naranja. La purificación por cromatografía instantánea usando 5% de EtOAc/hexano como el

eluyente dio el **476** (0.171 g, 56%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.93 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.67 (s, 3H).

Paso B:



477

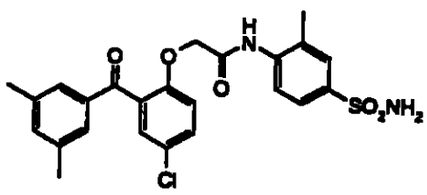
El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General IX a partir del **476**(0.165 g, 0.54 mmol). La reacción dio el **477** (0.174 g, 100%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.43 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

Paso C:

Una mezcla del **477** (0.157 g, 0.54 mmol), **470** (0.165 g, 0.54 mml), y carbonato de potasio (0.373 g, 2.7 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo por 17.5 h. La mezcla de

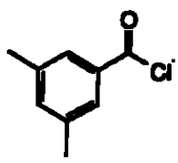
reacción luego se vertió en 35 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 35 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.276 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea usando 0.5-1% de $MeOH/CH_2Cl_2$ dio el **475** (0.033 g, 12%): MS (AP-) *m/z* 517 (M-H); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo 200:



478

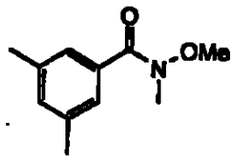
Paso A:



479

El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General V a partir del ácido 3,5-dimetilbenzoico (1.50 g, 10.0 mmol). La reacción alcanzada dio el **479** (2.214 g), el cual se usó inmediatamente sin purificación.

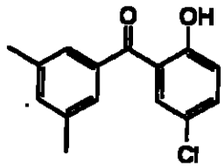
Paso B:



480

El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General VII a partir del **479** (2.214 g). La reacción alcanzada dio el **480** como un aceite amarillo (2.073 g, 100%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.26 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

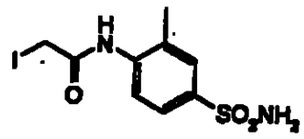
Paso C:



481

Una solución de 2-bromo-4-clorofenol (0.844 g, 4.07 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (5.6 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 8.95 mmol) durante 60 min, y la mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 h. Se adicionó por goteo durante 6 min, una solución de **480** (0.786 g, 4.07 mmol) en 5 mL de THF, y la mezcla resultante se agitó a -78°C por 1.25 h y a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 1.014 g de un sólido café. La purificación por cromatografía instantánea usando 5% de EtOAc/hexanos como un eluyente seguido por la cristalización a partir de éter caliente dio el **481** como cristales amarillos (0.296 g, 28%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.94 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 2.40 (s, 6H).

Paso D:



482

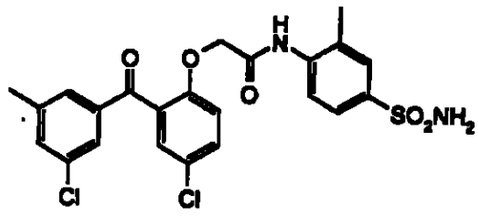
Una mezcla del **470** (1.27 g, 3.53 mmol) y yoduro de sodio (1.61 g, 10.7 mmol) en 10 mL de acetona se agitó a temperatura ambiente por 20.5 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con 60 mL de agua y 60 mL de CH_2Cl_2 y se agitó por otros 20 min. La filtración de la mezcla entonces dio el **482** como un sólido beige (1.197 g, 96%): ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.81 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

Paso E:

Una mezcla del **481** (0.130 g, 0.5 mmol), **482** (0.195 g, 0.55 mmol), y carbonato de potasio (0.156 g, 1.13 mmol) en 5 mL de acetona se calentó a reflujo por 8 h, luego se agito a temperatura ambiente unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción luego se dividió entre 30 mL de agua y 30 mL de EtOAc. La capa acuosa se

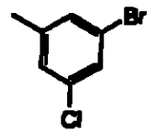
separó y se extrajo con dos porciones de CH_2Cl_2. Todas las capas se filtraron para dar 0.172 g de un sólido blancuzco. Este sólido se suspendió en 200 mL de acetona caliente y se filtró de nuevo para dar 0.116 g de un sólido amarillo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.117 g de un segundo sólido amarillo. Los dos sólidos amarillos se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea usando 0.5-1% de $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar el **478** como un sólido blanco (0.108 g, 44%): MS (AP+) *m/z* 487 (M+H); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.36 (s, 3H), 7.22-7.18 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 201:



483

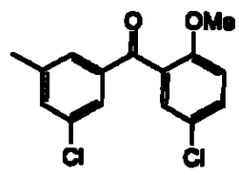
Paso A:



484

Una solución de 3,5-dibromotolueno (1.25 g, 5.0 mmol) en 25 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (2.2 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 5.5 mmol) durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 11 min adicionales, luego se adicionó hexacloroetano (1.18 g, 5.0 mmol) en pequeñas porciones durante 4 min. La mezcla de reacción luego se agitó por 14 min a -78°C, seguido por 17 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar el **484** como un sólido café claro (0.885 g, 86%): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).

Paso B:

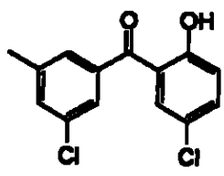


485

Una solución de **484** (0.875 g, 4.26 mmol) en 24 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo n-butillitio (2.1 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 5.25 mmol) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 15 min adicionales, luego se adicionó el **183** (0.978 g, 4.26 mmol) en pequeñas porciones durante 6 min. La mezcla de reacción luego se agitó por 26 h cuando el baño se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 25 mL de agua y se extrajo con 50 mL de CH_2Cl_2. La capa orgánica luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró *in vacuo* para dar 1.224 g de un sólido café. La recristalización a partir de éter caliente dio el **485** (0.536 g, 43%): ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.45 (s,

1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Paso C:



486

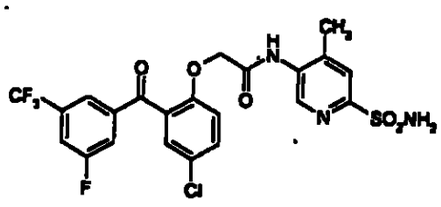
El compuesto del título se preparó de acuerdo al Procedimiento General IX a partir del **485** (0.295 g, 1.0 mmol). La reacción dio el **486** (0.285 g, 100%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.71 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 2.40 (s, 3H).

Paso D:

Una mezcla del **486** (0.141 g, 0.5 mmol), **482** (0.195 g, 0.55 mmol), y carbonato de potasio (0.138 g, 1.0 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo por 8 h, luego se agitó a temperatura ambiente unas 8 h adicionales. La

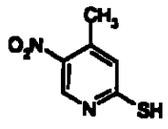
mezcla de reacción se vertió en 30 mL de agua y se extrajo con 30 mL de EtOAc y 30 mL de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.238 g del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando 0.5-2% de $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar el **483** como un sólido blanco (0.111 g, 44%): ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.23 (br s, 1H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Ejemplo 202:



487

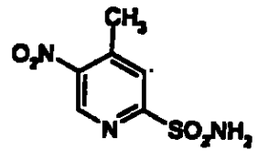
Paso A:



488

A un matraz de fondo redondo, con tres cuellos, secado por calor equipado con una entrada de nitrógeno y condensador a reflujo se adicionó 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (Aldrich Chemical Co., 4.12 g, 23.9 mmol), tiourea (1.82 g, 23.9 mmol), y etanol (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo sobre la cual los componentes se disolvieron, y la solución se agitó por 3 h a reflujo. Se observó un precipitado amarillo después de 2 h. Una solución de hidróxido de potasio (2.01 g, 35.9 mmol) en agua (8 mL) se adicionó y la mezcla se calentó por 1 h adicional. La mezcla de reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con hidróxido de sodio 1M (150 mL). Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno (75 mL), y el pH de la capa acuosa se ajustó desde 12 a 7 con ácido acético glacial. El sólido resultante se filtró y se secó in vacuo para rendir el **488** (2.36 g, 58%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

Paso B:

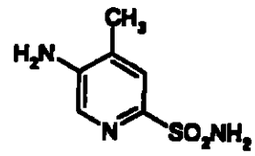


489

El **488** (850 mg, 5 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (13 ml) y se enfrió a 0°C. Se hizo burbujear gas cloro a través de la suspensión por 30 min, a una velocidad que dejó la reacción para permanecer cerca de 0°C. la reacción mezclada se agitó por 15 min adicionales a 0°C después que la introducción del gas se paro. Se adicionó cloroformo (30 ml) a la mezcla y se agitó a 0°C hasta que los sólidos se disolvieron. Las capas se dividieron, la capa acuosa se extrajo con cloroformo (10 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfriaron en un baño de agua/hielo. Se adicionó amoníaco líquido (~5 mL) a la solución por medio de un tubo en u saliente frió enfriado a -78°C (CO_2/acetona). Se formó un precipitado y la mezcla se dejó calentar a 0°C y por 5 min, seguido por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con éter y se secó para dar el

489 (856 mg, 79%) como un sólido color canela. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 2.69 (s, 3H); MS (AP-): *m/z* 217 (M^-).

Paso C:



490

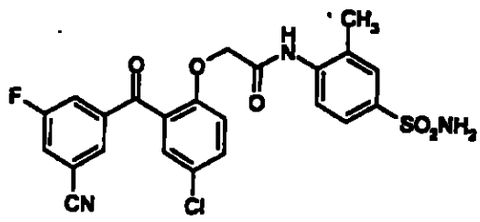
El **489** se trató (2.36 g, 10.88 mmol) de acuerdo al Procedimiento General XII para dar el **490** (2.05 g, >99%), el cual se usó sin purificación adicional.

Paso D:

El ácido **71** (200 mg, 0.53 mmol) se trató de acuerdo al procedimiento general V. El producto obtenido luego se dejó reaccionar con el **490** (0.53 mmol) de acuerdo al procedimiento general VI. El producto resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% de MeOH/CH_2Cl_2) seguido por la recristalización a partir de acetonitrilo/agua, para dar el **487** (27

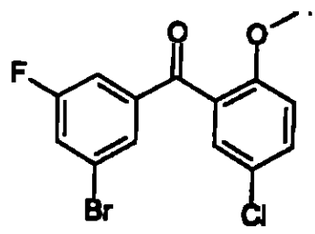
mg, 9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.7 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9, 2.8, 1H), 7.51 (d, J = 2.7, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.2, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ES+): *m/z* 546 (M^-).

Ejemplo 203



491

Paso A:

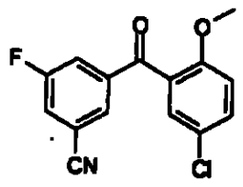


492

En un matraz de dos cuellos equipado con una entrada de nitrógeno se colocó 3,5-dibromofluorobenceno (1.12 g, 4.4 mmol) y éter anhidro (8 mL). Esta solución se enfrió a -78°C

(CO_2/acetona) y se adicionó por goteo n-butilitio (2.5 M en hexanos, 1.92 ml, 4.8 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C por 10 min, después de este tiempo se adicionó por goteo una solución de N-etil-N-metoxi-2-metoxi-5-clorobenzamida (1 g, 4.37 mmol) en éter. El baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, agitar por 1 h adicional, seguido por la adición de H_3PO_4 1M (50 mL). La mezcla se agitó por 30 min, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron in vacuo. Luego el producto se trituró con metanol para dar el **492** 0.63 mg, 42%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.72 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.9, 1H), 3.76 (s, 3H).

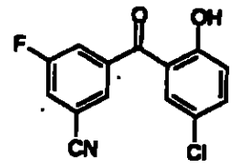
Paso B:



493

El **492** (1.3 g, 3.8 mmol) se trató de acuerdo al Procedimiento General XV para dar el **493** (1.09 g, >99%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.6, 1H), 7.00 (d, J = 8.8, 1H), 3.75 (s, 3H); MS(EI+): *m/z* 289 (M^+).

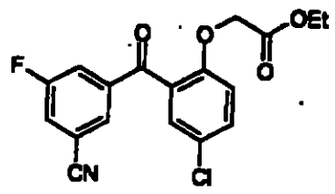
Paso C:



494

El **493** se trató de acuerdo al procedimiento usado por la síntesis del compuesto **4** para dar el **494** (1.09 g, >99%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8, 2H), 7.57 (dd, J = 9.0, 2.4, 1H), 7.44 (d, J = 2.4, 1H), 7.13 (d, J = 9.0, 1H); MS(ES-): *m/z* 274 $(M-H)^-$.

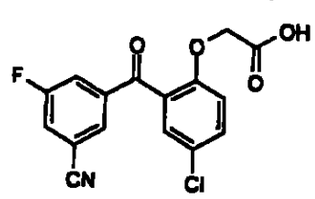
Paso D:



495

El **494** se trató de acuerdo al Procedimiento General II. El producto se purificó por cromatografía de sílice gel (20% acetato de etilo/hexanos) para producir el **495** (1.27 g, 89%) como un aceite claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.6, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (q, J = 14.2, 7.1, 2H), 1.21 (t, J = 3.5, 3H).

Paso E:



496

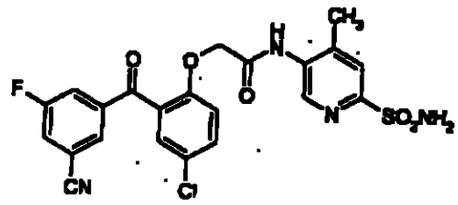
El **495** se trató de acuerdo al Procedimiento General III para dar el **496** (1.0

g, 85%) como un sólido blanco el cual se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.09 (d, J = 7.9, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.5, 1H), 7.43 (d, J = 2.6, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 2H); MS(ES-): *m/z* 332 $(-H)^-$.

Paso F:

El **496** se usó de acuerdo al Procedimiento General V, y se dejó adicionalmente reaccionar con el compuesto **466** de acuerdo al Procedimiento General V, para producir el **491** (290 mg, 58%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 8.1 (d, J = 8.2, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0, 1H), 7.64-7.48 (m, 5H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); MS(ES-): *m/z* 500 $(M-H)^-$. Análisis Calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_5ClFS$: C, 55.04; H, 3.41; N, 8.37. Encontrado: C, 55.07; H, 3.56; N, 8.35.

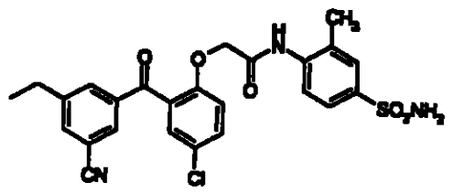
Ejemplo 204:



497

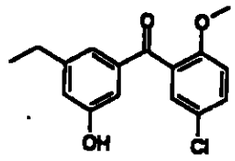
El **496** se trató de acuerdo al procedimiento general V, y luego se dejó adicionalmente reaccionar con el **490** de acuerdo al procedimiento general VI. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% metanol/cloruro de metileno), seguido y por el lavado con acetato de etilo/hexanos para producir el **497** (48 mg, 19%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.7, 1H), 7.49 (d, J = 2.5, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS(ES-): *m/z* 501 $(M-H)^-$. Análisis Calculado para $C_{22}H_{16}N_4O_5ClFS$: C, 52.54; H, 3.21; N, 11.14. Encontrado: C, 52.30; H, 3.34; N, 10.96.

Ejemplo 205:



498

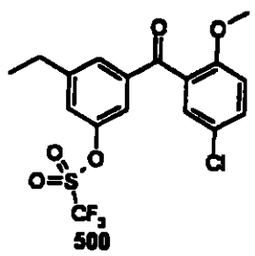
Paso A:



499

Se trataron 2-bromo-4-etilfenol (preparado de acuerdo al procedimiento de Sargent et al. in *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 1621), y N-metil-N-metoxi-2-metoxi-5-clorobenzamida de acuerdo a los procedimientos resumidos por Selnick et al. in *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2043-2046 para dar el **499** (185 mg, 11%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37 (dd, J = 8.7, 2.5, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.84 (m, 2H), 5.16 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.59 (q, J = 15.2, 7.5, 2H), 1.18 (t, J = 7.6, 3H).

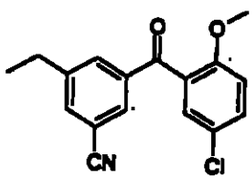
Paso B:



500

El **499** (185 mg, 0.64 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se trató con hidruro de sodio (31 mg 60% dispersión en aceite, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 30 min hasta que el burbujeo cesó. Se adicionó N-feniltriflimida (286 mg, 0.8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó por 3 h, luego se dividió entre éter y agua (50 mL cada uno). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró in vacuo para dar el **500** (256 mg, 95%) el cual se usó sin purificación. MS(ES+): *m/z* 423 ($M+H^+$).

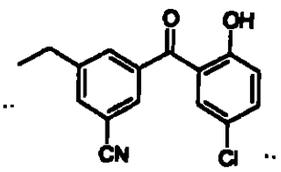
Paso C:



501

El **500** (256 mg, 0.61 mmol) se trató como se describió en el Procedimiento General XV para dar un producto crudo el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice (20% acetato de etilo/hexanos) para dar el **501** (158 mg, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.6, 1H), 7.33 (d, J = 2.7, 1H), 6.91 (d, J = 8.8, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.71 (q, J = 15.2, 7.5, 2H), 1.24 (t, J = 7.6, 3H).

Paso D:



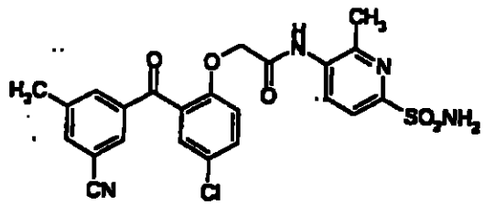
502

El **501** (158 mg, 0.53 mmol) se trató de acuerdo al procedimiento para la síntesis del compuesto **4** par dar el **502** (152 mg, >99%) como un sólido amarillo, el cual se usó sin purificación adicional. MS(ES-): *m/z* 284 $(M-H)^-$.

Paso E:

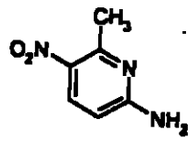
El **502** (152 mg, 0.53 mmol) y el **470** se trataron de acuerdo al procedimiento por la síntesis del **467** para dar un producto crudo el cual se trituró con 10% de metanol/éter para dar el **498** (100 mg, 37%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.03-7.99 (m,2H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.54 (d, J = 2.6, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.72 (q, J = 15.1, 7.6, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.5, 3H); MS(ES-): *m/z* 284 $(M-H)^-$.

Ejemplo 206:



503

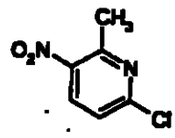
Paso A:



504

Acido sulfúrico concentrado (200 mL) se enfrió a 5°C y se adicionó 6-metil-2-piridinamina (50 g, 0.46 mol, Aldrich Chemical Co.) durante 20 min. mientras la temperatura de reacción se mantuvo por abajo de 50°C. Luego ácido nítrico fumigado se adicionó lentamente durante 30-40 min. y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y permaneció por aproximadamente 1 h. La reacción luego se calentó a 55°C por 1 h, luego se vertió cuidadosamente en una mezcla de hidróxido de sodio 5 N (1 L) y hielo. El pH final se ajustó a 10 con hidróxido de sodio 5N y luego 1N y el producto se precipitó como una mezcla del 6-metil-4 y 5-nitro-2-piridinaminas en un rendimiento del 75%. Una muestra pura del **504** se proporcionó por sublimación. GCMS (EI$^+$) 153 *m/z*. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.2 (d, IH, Ar), 7.9 (bs, 2H, NH_2), 6.6 (d, 1H, Ar), 2.4 (s, 3H, CH_3). La estructura se confirmó por un experimento de coherencia del enlace múltiple heteronúclear (HMBC). Un protón en el grupo 6-metilo exhibió un enlace triple acoplado con el átomo de carbono 5 cercano al grupo nitro.

Paso B:

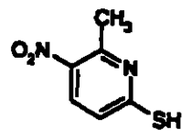


505

Una mezcla del 504 y 6-metil-4-nitro-2-piridinaminas (0.5 g, 3.3 mmol) se agitó con tetracloruro de carbono (15 mL). Se adicionó cloruro de trimetilsililo en diclorometano (1M, 10 mL, 10 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite de 70°C por 30 min. Se adicionó cloruro de trimetilsililo (0.5 mL, 4 mmol) y la reacción se calentó otros 30 min. Se adicionó nitrato de t-butilo (4 mL, 30 mmol, 10 eq.) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se filtró y los solventes se eliminaron in vacuo. El **505** se aíslo por cromatografía en una columna 4 X 15 cM de gel de sílice eluída con hexano/acetato de etilo (6:1, 1L). CGMS (CI^+) 173 m+1/z. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.2 (d, IH, Ar), 7.3 (d, 1H, Ar), 2.8 (s, 3H, CH_3): la estructura se confirmó por un experimento de coherencia del enlace múltiple heteronúclear (HMBC). Un protón en el grupo 6-metilo exhibió

un enlace triple acoplado con el átomo de carbono 5 cercano al grupo nitro.

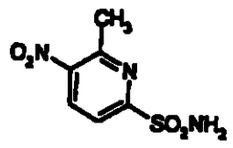
Paso C:



506

El **505** (0.4 g, 2.4 mmol) se disolvió en etanol (30 mL). Se adicionó tiourea (0.2 g, 2.6 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se sometió a reflujo por 7 h. Hidróxido de potasio (0.2 g, 3.6 mol, 1.5 eq.) disuelto en agua (1 mL) se adicionó a la reacción y se continuo calentando por 1 h. La solución se diluyó con hidróxido de sodio 1N (25 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 mL, 3X). El pH se ajustó a 4 con HCl concentrado y el **506** se precipitó. Se obtuvo un rendimiento del 30%. LCMS ($APCI^+$) 171 m+1/z. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.9 (d, IH, Ar), 7.1 (d, 1H, Ar), 2.7 (s, 3H, CH_3).

Paso D:



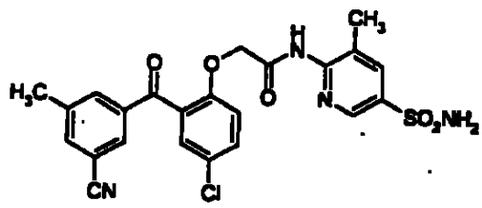
507

El **506** (0.115 g, 0.67 mmol) se agitó en HCl 1N (5 mL) y se enfrió a 5°C. Gas de cloro se hizo pasar a través de la mezcla por 30 min. luego la reacción se agitó por unos 15 min adicionales. El producto se extrajo con diclorometano (5 mL, 2X). Las fracciones orgánicas se combinaron y se enfriaron a 0°C. El amoniaco se hace gotear en la solución por 15 min por la condensación del gas amoniaco con un saliente de enfriamiento de -78°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. El solvente se eliminó in vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (15 mL). La solución se secó con $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron in vacuo para dar el **507** en un rendimiento del 40% adecuado para su uso adicional. CGMS (CI^+) 218 m+1/z. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.6 (d, IH, Ar), 7.9 (d, 1H, Ar), 7.7 (bs, 2H, NH_2), 2.8 (s, 3H, CH_3).

Paso E:

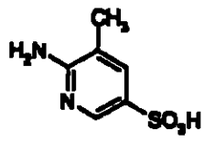
La reducción del grupo 5-nitro del **507** (0.06 g, 0.27 mol) se realizó por la reducción catalítica en etanol (10 mL) con 10% de Pd/C (0.011 g). La reacción se realizó durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el compuesto amino se unió con el cloruro ácido **589** generado por el procedimiento general V, por el método resumido en el procedimiento general VI para dar el **503** LCMS (ES^+) 499 m+1/z. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.6 (br s, 1H, NH), 8.0 (d, 1H, Ar), 7.94 (s, IH, Ar), 7.89 (s, 1H, Ar), 7.87 (s, 1H, Ar), 7.7 (d, 1H, Ar), 7.6 (dd, 1H, Ar), 7.45 (d, 1H, Ar), 7.32 (bs, 2H, NH_2), 7.2 (d, 1H, Ar), 4.8 (s, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 207:



508

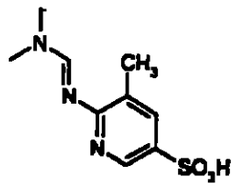
Paso A:



509

La 3-metil-2-piridinamina (1 mL, 1 mmol, Aldrich Chemical Co.) se combinó con 20% de ácido sulfúrico fumigado (2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 160°C por 20 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó hielo, ~10 mL. El producto se precipitó y se colecto por filtración. Un rendimiento del 50% del **509** se obtuvo. LCMS (ES$^+$) 189 m+1/z. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13 (br s, 1H, SO_3H), 7.88 (s, 3H, 1-Ar, 2H, NH_2), 7.87 (s, 1H, Ar), 2.14 (s, 3H, CH_3).

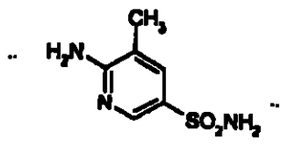
Paso B:



510

El **509** (0.9 g, 4.8 mmol) se mezcló con DMF (30 mL). Se adicionó cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.8 mmol, 1.4 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La solución se alcanzó brevemente. Un nuevo precipitado se formó. La reacción se agitó 30-40 min y se filtró. El producto se lavó con hexano y se adecuó para su uso adicional. Un rendimiento del 77% del **510** se obtuvo. LCMS (ES^+) 244 m+1/z. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.4 (s, 1H, formilo-H), 7.9 (s, 2H, Ar), 3.4 (s, 3H, CH_3), 3.3 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3).

Paso C:



511

El **510** (1.0 g, 4.1 mmol) y PCl_5 (0.85 g, 4.1 mmol) se combinaron y se calentaron en un baño de aceite de 130°C por 1.5 h. El $POCL_3$ resultante se eliminó bajo alto vacío. Hidróxido de amonio concentrado (25 mL) se adicionó cuidadosamente a temperatura ambiente.

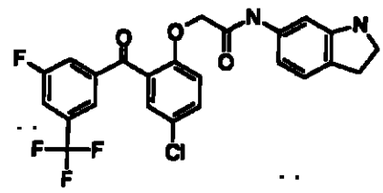
La reacción se calentó a reflujo por 3 a 4 h y luego se dejó reposar a temperatura ambiente por 60 h. El producto se colectó por filtración. Un rendimiento del 45% del **511** se obtuvo. LCMS (ES$^+$) 188 m+1/z. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H, Ar), 7.5 (s, 1H, Ar), 7.0 (s, 2H, NH_2), 6.45 (s, 1H, Ar), 2.0 (s, 3H, CH_3).

Paso D:

El **511** (0.07 g, 0.37 mmol) se mezcló con THF (5 mL) y $(TMS)_2BSA$ (0.090 mL, 2 eq.). la reacción se sometió a reflujo por 45 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el cloruro ácido del ácido (1 eq.) 589, preparado por el procedimiento general V, se adicionó. La reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó in vacuo. La purificación parcial del producto se realizó por cromatografía en una columna 4 X 6 cm de gel de sílice eluída con cloroformo/metanol (96:4) seguido por cromatografía en una columna de 4 X 6 cm de gel de silice eluída con cloroformo/metanol (95:5). La purificación final se realizó por HPLC en una columna Waters

Symmetry C18, 1.9 X 15 cm, eluída con MeOH/H_2O (3:2) a 8 Ml/min. Un rendimiento del 10% del 508 se obtuvo. LCMS (APCI$^+$) 499 m+1/z. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.2 (br s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, Ar), 7.98 (s, 1H, Ar), 7.91 (s, 1H, Ar), 7.87 (s, 2H, Ar), 7.60 (dd, 1H, Ar), 7.47 (s, 2H, NH_2), 7.44 (s, 1H, NH_2), 7.12 (d, 1H, Ar), 4.8 (s, 2H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 208:

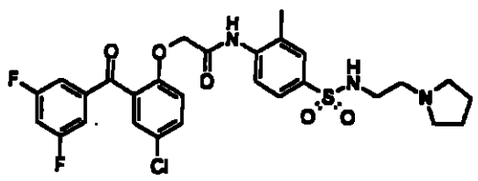


512

Se utilizaron ácido carboxílico **71** (0.258 g, 0.68 mmol), cloruro de oxalilo (0.8 mL de una solución 2.0 M en diclorometano, 0.92 mmol), DMF (8 gotas), y diclorometano (5 mL), para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. Luego el cloruro ácido se disolvió en acetona y se adicionó por goteo

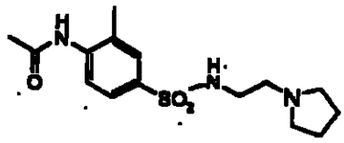
al diclorhidrato de 6-aminoindolina (Aldrich, 0.140 g, 0.68 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.501 g, 6 mmol), y agua (1 mL) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, luego se secó con aire. Los sólidos luego se purificaron por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **512** (0.06 g, 18%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.92 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.93 (m, 3H), 6.21 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8 (m, 3H); LC-MS (ES^+) *m/z* 493 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 491 $(m-H)^-$.

Ejemplo 209:



513

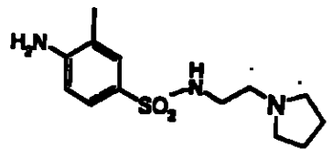
Paso A:



514

Una mezcla del **464** (1.10 g, 4.4 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0.84 mL, 6.6 mmol), y piridina (0.39 mL, 4.8 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente por 6 d. La mezcla de reacción luego se diluyó con 50 mL de CH_2Cl_2 y se extrajo con dos porciones de 50 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró para dar 1.021 g de un aceite café. La purificación por cromatografía instantánea (elución con 3-5% de $MeOH/CH_2Cl_2$) dio el **514** como un aceite amarillo (0.776 g, 54%): MS(ES+) *m/z* 326 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19-8.17 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 4H).

Paso B:



515

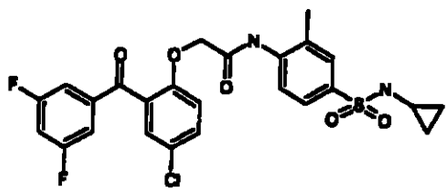
Una mezcla del **514** (0.765 g, 2.35 mmol) y HCl 1.5 M (5 mL) en 20 mL de etanol se calentó a 80°C por 18 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con dos porciones de 30 mL de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el **515** (0.564 g, 81%): MS (ES+) *m/z* 284 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.07 (br s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 4H).

Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **515** (0.07 g, 0.29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó

agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter para producir el **513** como un sólido blancuzco (0.015 g, 8.7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.65 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.35 (m, 6H), 4.83 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.43-7.72 (m, 8H), 9.48 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 592 $(M+H)^+$.

Ejemplo 210:

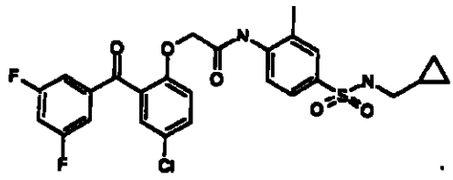


516

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron la anilina **315** (0.066 g, 0.29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 luego se sometió a

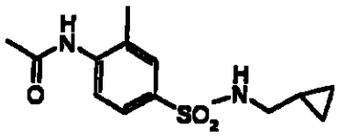
cromatografía por una placa de TLC preparativa eluída con 9:1 CH_2Cl_2:MeOH para producir el **516** como un sólido blancuzco (0.074 g, 48%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.4 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 2 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.46-7.61 (m, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.38 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 535 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 533 $(M-H)^-$.

Ejemplo 211:



517

Paso A:

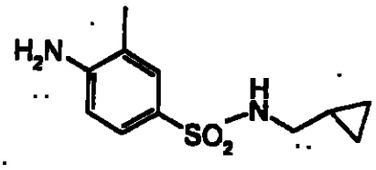


518

Una mezcla del **464** (1.10 g, 4.4 mmol), ciclopropanmetilamina (Aldrich, 0.57 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 7 d. La mezcla de reacción luego se filtró, se lavó con 50 mL de CH_2Cl_2 y 50 mL de agua. La capa orgánica se lavó con unos 50 mL adicionales de agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La cristalización del material crudo a partir de MeOH proporcionó el **518** (0.348 g, 28%): ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.80-0.72 (m, 1H), 0.34-0.29 (m, 2H), 0.06-0.03 (m, 2H).

Paso B:



519

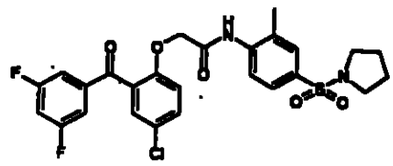
Una mezcla del **518** (0.310 g, 1.1 mmol) y HCl 1.5 M (2.5 mL) en 12 mL de etanol se calentó a 80°C por 18 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con dos porciones de 30 mL de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*

para producir el **519**, el cual se usó sin purificación adicional (0.284 g): MS(ES+) *m/z* 241 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.06 (br s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 2H), 0.11-0.07 (m, 2H).

Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron la anilina **519** (0.07 g, 0.29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter para producir el **517** como un sólido blancuzco (0.129 g, 81%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.1 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.82 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.46-7.74 (m, 9H), 9.44 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 549 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 547 $(M-H)^-$.

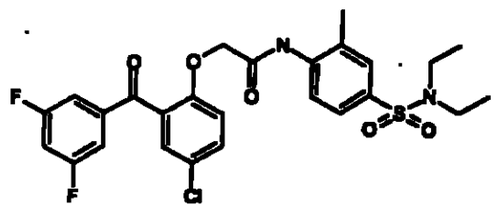
Ejemplo 212:



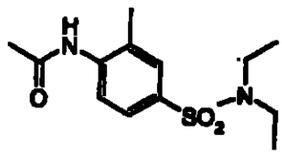
520

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron la anilina **318** (0.07 g, 0.29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter para producir el **520** como un sólido blancuzco (0.126 g, 79%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.66 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.47-7.7 (m, 7H), 7.82 (d, 1H), 9.43 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 549 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 547 $(M-H)^-$.

Ejemplo 213:



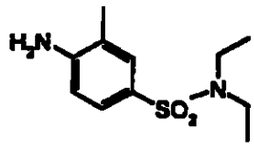
Paso A: **521**



522

Una mezcla de **464** (1.10 g, 4.4 mmol), dietilamina (0.68 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 5 d. La mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con dos porciones de 50 mL de agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró para dar 1.2 g de un aceite naranja. La cristalización a partir de EtOAc/hexano dio el **522** como cristales color naranja (0.446 g, 36%): MS(ES+) *m/z* 285 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H), 7:61-7.58 (m, 2H), 3.21 (q, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.13 (t, 6H).

Paso B:



523

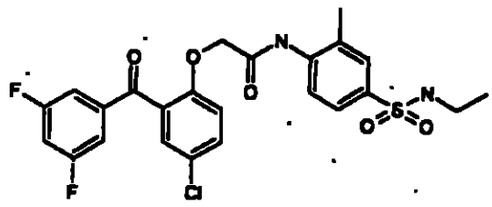
Una mezcla de **522** (0.341 g, 1.2 mmol) y HCl 1.5 M (2.5 mL) en 12 mL de etanol se calentó a 80°C por 18 h. La mezcla de reacción luego se vertió en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con dos porciones de 30 mL de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el **523** como un sólido amarillo (0.285 g, 98%): MS(ES+) *m/z* 243 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48-7.45 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.19 (q, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (t, 6H).

Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **523** (0.07 g, 0.29 mmol),

acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con éter para producir el **521** como un sólido blancuzco (0.117 g, 73%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.06 (t, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.47-7.70 (m, 7H), 7.77 (d, 1H), 9.43 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 551 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 549 $(M-H)^-$.

Ejemplo 214:

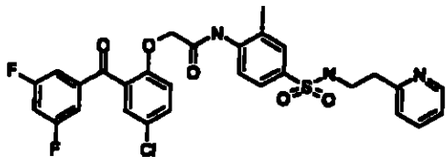


524

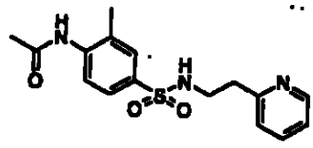
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **312** (0.062 g, 0.29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.1 g, 0.29 mmol) como en el procedimiento general VI. Se adicionó

agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con éter para producir el **524** como un sólido blancuzco (0.109 g, 70%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.99 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.46-7.75 (m, 9H), 9.45 (s, 1H); MS(ES$^+$) *m/z* 523 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 521 $(M-H)^-$.

Ejemplo 215:



525

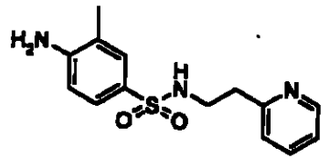


526

Paso A:

Se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (0.27 g, 1.09 mmol) en forma de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora,

piridina (5 mL), y 2-(2-aminoetil)piridina (Aldrich, 0.28 g, 2.3 mmol). La mezcla se dejó agitar por 2 d. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano concentrado, y se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **526** (0.70 g, 51%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 7.13 (dd, 2H), 7.48-7.71 (m, 5H), 8.38 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).



527

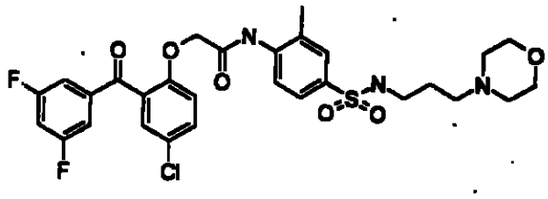
Paso B:

Se utilizaron sulfonamida **526** (0.7 g, 2.09 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **527** (0.11 g, 18%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

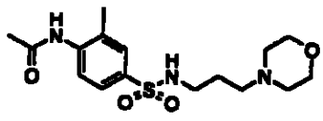
Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **527** (0.05 g, 0.17 mmol), el cloruro ácido (0.19 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y (agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se purificaron por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **525** (0.03 g, 33%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.43-7.7 (m, 10H), 8.42 (m, 1H), 9.41 (s, 1H); MS(ES^+) *m/z* 600 $(M+H)^+$, MS(ES^-) *m/z* 598 $(M-H)^-$.

Ejemplo 216:



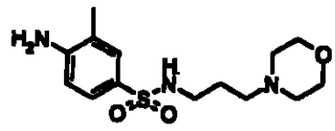
Paso A:



529

Se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (0.27 g, 109 mmol) a manera de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y amino propilmorfolina (Aldrich, 0.33 g, 2.3 mmol). La mezcla se dejó agitar por 2 d, seguido por la adición de agua y la extracción con diclorometano. La capa orgánica se concentró, y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **529** (0.7 g, 49%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.44 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.12 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).

Paso B:



530

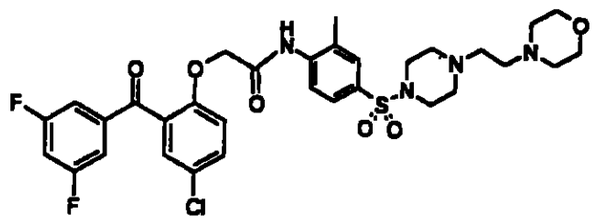
Se utilizaron sulfonamida **529** (0.7 g, 1.96 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **530** (0.15 g, 24%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **530** (0.05 g, 0.16 mmol), el cloruro ácido (0.19 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **528** (0.01 g, 6%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.8 (m, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.43 (m, 2H), 2.15 (m, 7H), 2.7 (m, 2H)

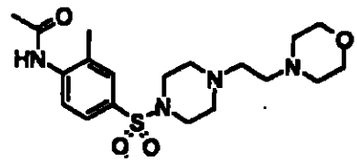
3.44 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39-7.67 (m, 9H), 9.38 (s, 1H); LC-MS(ES^+) *m/z* 623 $(M+H)^+$, MS(ES^-) *m/z* 621 $(M-H)^-$.

Ejemplo 217:



531

Paso A:

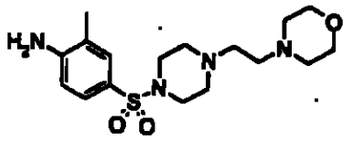


532

Se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (0.27 g, 1.09 mmol) a manera de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y 1-(2-morfolietil)piperazina (EMKA, 0.46 g, 2.3 mmol). La mezcla se dejó agitar por 2 h, seguido por la adición y la extracción con diclorometano. La capa orgánica

se concentró, el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **532** (0.3 g, 19%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 2.27 (m, 9H), 2.38 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 9.4 (s, 1H).

Paso B:



533

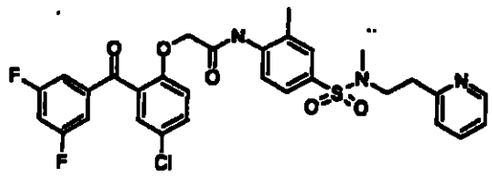
Se utilizaron sulfonamida **532** (0.3 g, 0.73 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **533** (0.08 g, 30%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **49** se convirtió a cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **533** (0.05 g, 0.14 mmol), el cloruro

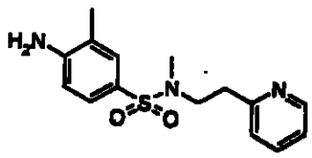
ácido (0.19 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **531** (0.01 g, 7%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.29 (s, 3H), 2.38-2.54 (m, 12H), 2.97 (bs, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 3H), 8.1 (d, 1H), 8.66 (s, 1H).

Ejemplo 218:



534

Paso A:



535

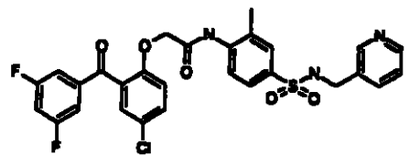
Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 2-(2-metilaminoetil)piridina (Aldrich, 0.41 g, 3.01 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se concentro in vacuo. Los productos resultantes se disolvieron en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentaron a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **535** (0.28 g, 30%).

Paso B:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **535** (0.05 g, 0.16 mmol), el cloruro ácido (0.15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El sólido

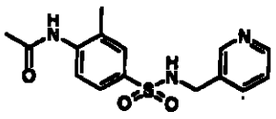
luego se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **534** (0.04 g, 40%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.21 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.43-7.77 (m, 9H), 8.46 (m, 1H), 9.41 (s, 1H): LC-MS(ES$^+$) *m/z* 614 $(M+H)^+$, LC-MS(ES$^-$) *m/z* 612 $(M-H)^-$.

Ejemplo 219:



536

Paso A:

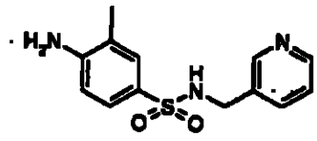


537

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 3-picolilamina (Aldrich, 0.25 g, 2.3 mmol) como en el

procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d seguido por la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se separó y se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **537** (0.9 g, 67%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.06 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.96 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 8.36 (d, 2H), 9.37 (s, 1H).

Paso B:



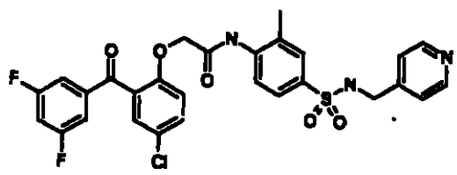
538

Se utilizaron sulfonamida **537** (0.9 g, 2.81 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **538** (0.25 g, 32%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:

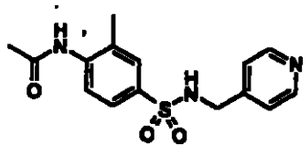
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Anilina **538** (0.05 g, 0.18 mmol), el cloruro ácido (0.15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **536** (0.03 g, 27%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 4 (d, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7:45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.57-7.72 (m, 6H), 8.13 (t, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.42 (s, 1H); LC-MS(ES^+) *m/z* 586 $(M+H)^+$; LC-MS (ES^-) *m/z* 584 $(M-H)^-$.

Ejemplo 220:



539

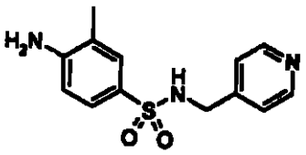
Paso A:



540

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (1.1 mmol), piridina (5 mL), y 4-picolilamina (Aldrich, 0.25 g, 2.3 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d seguido por la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **540** (0.5 g, 37%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.95 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.41 (dd, 2H), 9.38 (s, 1H).

Paso B:

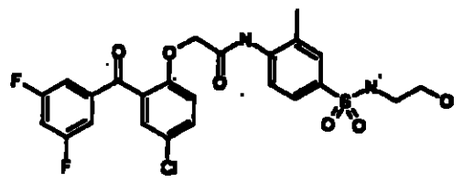


Se utilizaron la sulfonamida **540** (0.5 g, 1.56 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **541** (0.12 g, 28%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:

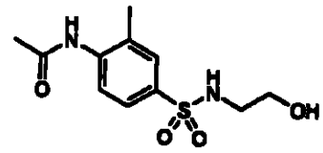
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Anilina **541** (0.05 g, 0.18 mmol), el cloruro ácido (0.15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El producto se purificó por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **539** (0.02 g, 19%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.43-7.72 (m, 8H), 8.2 (t, 1H), 8.45 (m, 2H), 9.42 (s, 1H); LC-MS(ES$^+$) *m/z* 586 $(M+H)^+$, LC-MS (ES$^-$) *m/z* 584 $(M-H)^-$.

Ejemplo 221:



542

Paso A:

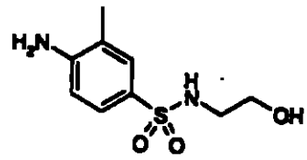


543

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (1.1 mmol), piridina (5 mL), y etanolamina (Aldrich, 0.14 g, 2.3 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d seguido por la adición de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó y se concentró in vacuo. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **543** (0.46 g, 37%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 4.62 (t, 1H),

7.41 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).

Paso B:



544

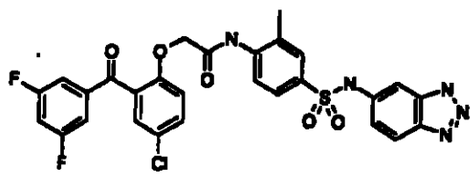
Se utilizaron sulfonamida **549** (0.46 g, 1.68 mmol), HCl 1.5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **544** (0.12 g, 31%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Anilina **544** (0.05 g, 0.22 mmol), el cloruro ácido (0.15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. El producto se purificó

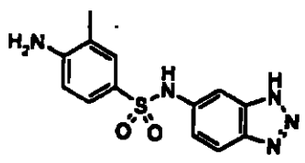
por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **542** (0.02 g, 17%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.42-7.72 (m, 9H), 9.42 (s, 1H); LC-MS(ES$^+$) *m/z* 539 $(M+H)^+$, LC-MS(ES$^-$) *m/z* 537 $(M-H)^-$.

Ejemplo 222:



545

Paso A:



546

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 5-aminobenzotriazol (Lancaster, 0.41 g, 3.06 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó

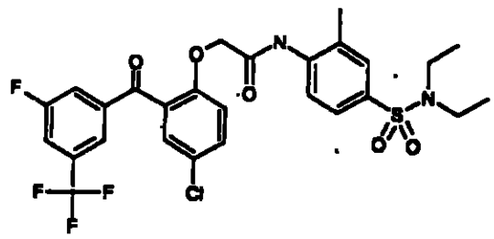
agitar por 2 días. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, los orgánicos se separaron, se concentraron in vacuo. Los productos resultantes luego se disolvieron en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentaron, con agitación, a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **546** (0.45 g, 48%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso B:

El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Anilina **546** (0.05 g, 0.16 mmol), el cloruro ácido (0.15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0.3 g, 3.57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI. Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos luego se purificaron por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 95:5 de

CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **545** (0.01 g, 10%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.39-7.85 (m, 11H), 9.34 (s, 1H), 10.5 (bs, 1H); LC-MS(ES^+) *m/z* 586 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 584 $(M-H)^-$.

Ejemplo 223:

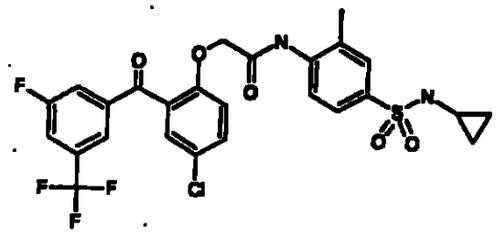


547

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Anilina **523** (0.1 g, 0.41 mmol), el cloruro ácido (0.16 g, 0.4 mmol), acetona (4 mL), y bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **547** (0.085 g, 34%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)

δ 1.02 (t, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.54-7.71 (m, 5H), 7.87 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 9.38 (s, 1H); LC-MS(ES^+) *m/z* 601 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 599 $(M-H)^-$.

Ejemplo 224:

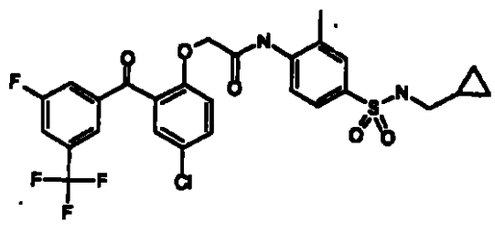


548

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **315** (0.1 g, 0.44 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.4 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **548** (0.074 g, 29%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.3-

0.5 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.54-7.88 (m, 8H), 8 (d, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 585 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 583 $(M-H)^-$.

Ejemplc 225:

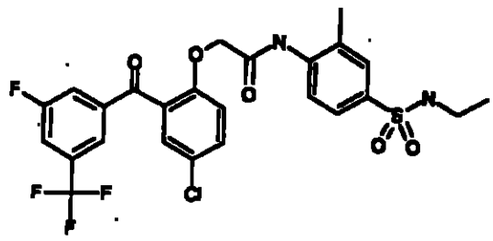


549

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **518** (0.1 g, 0.42 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.4 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **549** (0.095 g, 38%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.05 (m, 2H), 0.33 (m, 2H), 0.77 (m, 1H), 2.16

(s, 3H), 2.6 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.54-7.67 (m, 6H), 7.86 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 599 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 597 $(M-H)^-$.

Ejemplo 225:

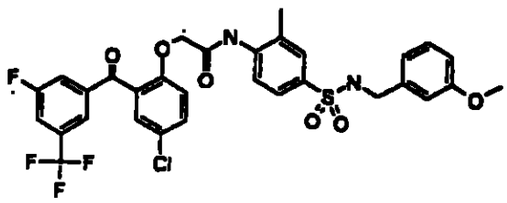


550

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **312** (0.1 g, 0.42 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.4 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **550** (0.125 g, 47%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.94 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 4.81

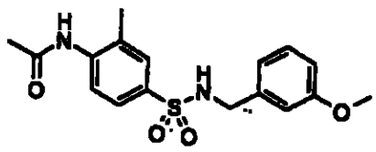
(s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.53-7.68 (m, 5H), 7.87 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 573 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 571 $(M-H)^-$.

Ejemplo 226:



551

Paso A:

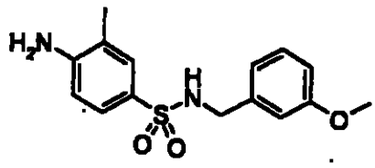


552

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 3-metoxibencilamina (Aldrich, 0.41 g, 3.01 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d. La mezcla resultante se concentró in vacuo. Se adicionó agua y la mezcla se filtró para producir el **552** (0.24 g, 69%). ^1H

NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 6.73 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 9.36 (s, 1H); LC-MS(ES^+) *m/z* 349 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 347 $(M-H)^-$.

Paso B:



553

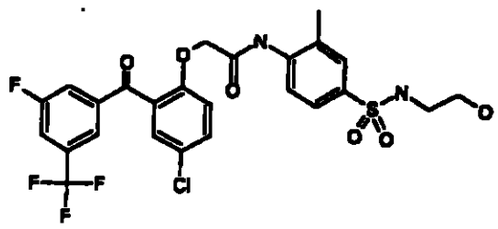
La sulfonamida **552** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **553**. El producto se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **553** (0.1 g, 0.33 mmol),

acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **551** (0.212 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.14 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.77 (t, 3H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.66 (dd, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.02 (t, 2H), 9.4 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 665 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 663 $(M-H)^-$.

Ejemplo 227:

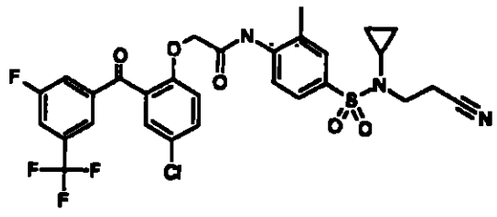


554

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **544** (0.1 g, 0.43 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g,

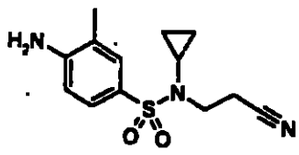
2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **554** (0.073 g, 29%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.17 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.45-7.68 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 589 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 587 $(M-H)^-$.

Ejemplo 228:



555

Paso A:



558

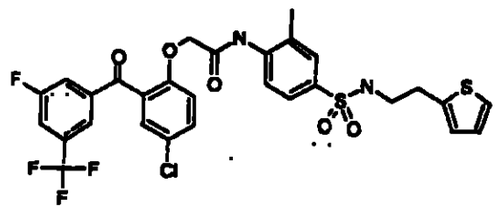
Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 3-(ciclopropilamino)propionitrilo (Trans World Chemical, 0.33 g, 3 mmol) como en el procedimiento general XXVI. La mezcla se dejó agitar por 2 d, seguido por la adición de agua y la extracción con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró in vacuo. Los productos resultantes luego se disolvieron en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentaron a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **556** (0.22 g, 26%).

Paso B:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **556** (0.1 g, 0.36 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, la solución resultante se

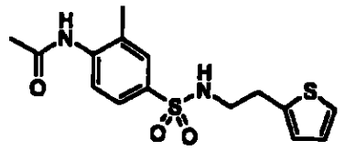
concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **556** (0.113 g, 49%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.63-0.82 (m, 4H), 2 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.42 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 638 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 638 $(M-H)^-$.

Ejemplo 229:



557

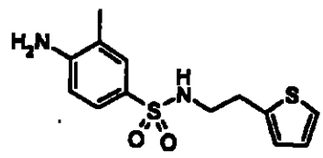
Paso A:



558

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y tiofen-2-etilamina (Aldrich, 0.41 g, 3.01 mmol) como en el procedimiento general XVI. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 d, seguido por la concentración in vacuo. Se adicionó agua al residuo resultante y la mezcla se filtró para producir el **558** (0.12 g, 35%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.37 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 339 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 337 $(M-H)^-$.

Paso B:



559

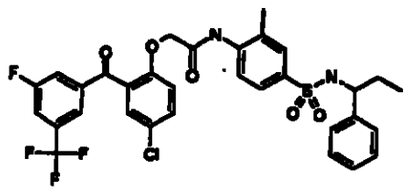
La sulfonamida **558** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) se calentó a 60°C durante la noche. Las soluciones resultantes se concentraron in vacuo para producir el **559**. El

producto resultante se usó sin purificación adicional.

Paso C:

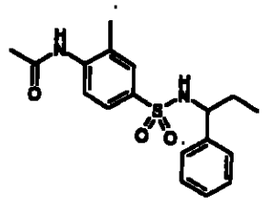
El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **559** (0.1 g, 0.34 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **557** (0.206 g, 93%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.16 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 4H), 4.8 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.54-7.68 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 654 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 653 $(M-H)^-$.

Ejemplo 230:



560

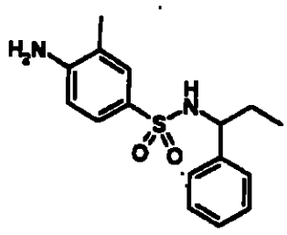
Paso A:



561

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y DL-1-fenilpropilamina (Norse, 0.41 g, 3.01 mmol) como en el procedimiento general XXVI. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 d, seguido por la concentración in vacuo. Se adicionó agua al residuo resultante y la mezcla se filtró para producir la sulfonamida protegida **561** (0.19 g, 55%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.61 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 7.03-7.12 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 8 (d, 1H), 9.24 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 347 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 345 $(M-H)^-$.

Paso B:



562

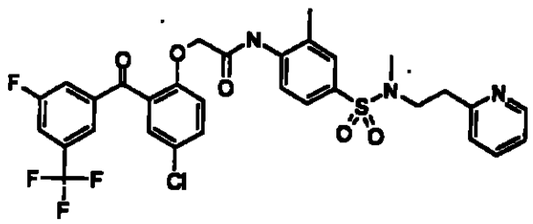
La sulfonamida **561** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **562**. El producto resultante se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **562** (0.1 g, 0.33 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, la solución resultante se concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea

usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **560** (0.185 g, 85%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.63 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 2 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.04-7.15 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.99-8.07 (m, 2H), 9.29 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 663 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 661 $(M-H)^-$.

Ejemplo 231:

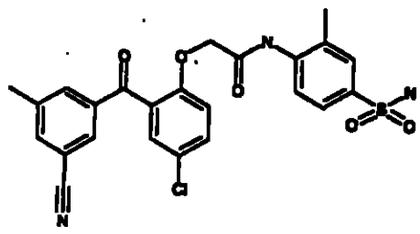


563

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **535** (0.1 g, 0.33 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2d, la solución resultante se concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea

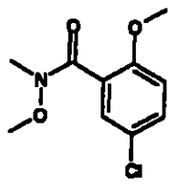
usando 98:2 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **563** (0.193 g, 89%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.21 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.42-7.78 (m, 9H), 8.46 (m, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 664 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 662 $(M-H)^-$.

Ejemplo 232:



564

Paso A:

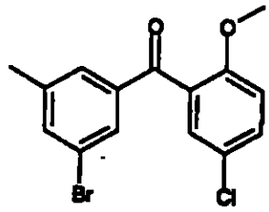


565

Se utilizaron ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (Aldrich, 17.1 g, 91 mmol), cloruro de oxalilo (50 mL de una solución 2.0 M

en diclorometano, 100 mmol), DMF (1.2 mL), y diclorometano (100 mL), para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V. La mezcla se concentró después de 2 h, se disolvió en cloroformo (50 mL), y se adicionó por goteo a unas solución de N,O-dimetilhidroxilamina (Aldrich, 13.34 g, 140 mmol), cloroformo (200 mL), y trietilamina (19.06 mL, 140 mmol) a 0°C como en el procedimiento general VII. Después de 1 h, se adicionó agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. Lo acuoso se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **565** (18.69 g, 96%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.2 (bs, 3H), 3.45 (bs, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.42 (m, 1H).

Paso B:

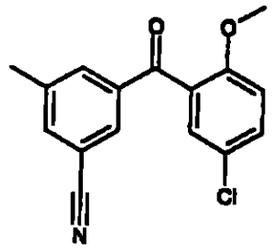


566

En un matraz de fondo redondo secado en un horno equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un embudo de adición, se adicionaron 3,5-dibromotolueno (Avocado, 20.85 g, 83.4 mmol), y metil t-butil éter (500 mL) y la mezcla se enfrió a -50°C por medio de un baño de hielo seco de acetonitrilo. Se adicionó por goteo n-butillitio (57.4 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 91.8 mmol) a la reacción y la mezcla se dejó agitar por 30 min a -50°C. la amida de Weinreb **565** (19.16 g, 83.4 mmol) se adicionó en forma de porción por medio de un embudo de adición de polvo. La mezcla se dejó agitar a -50°C, luego calentar a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (500 mL) y se agitó vigorsamente por 30 min. La mezcla luego se adicionó a un embudo de separación. Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron in vacuo ara dar un sólido amarillo (28.64 g) que se pulverizó, luego se trituró con metanol y se filtró para dar el **566** como un sólido amarillo pálido (19.2 g, 68%). ^1H NMR

(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.29 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (s, 1H).

Paso C:

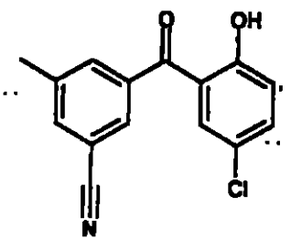


567

En un matraz de fondo redondo secado en un horno equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un condensador a reflujo, se adicionaron **566** (4.02 g, 12 mmol), cianuro de sodio (1.16 g, 24 mmol), yoduro de cobre (0.26 g, 1.4 mmol), y propionitrilo (50 mL desgasificado con nitrógeno por 30 min). A esta mezcla se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (Strem, 1.37 g, 1.2 mmol) que ha sido triturado con metanol y filtrado previo a la adición. La mezcla se calentó a reflujo y se dejó agitar por 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó acetato de etilo (100 mL). La suspensión resultante se filtró a través de

celite y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo. El producto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 4:1 de hexanos:acetato de etilo para producir el **567** como un sólido blancuzco (3.33 g, 99%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.99 (s, 1H).

Paso D:



568

El derivado de anisol **567** (3.27 g, 14.2 mmol), diclorometano (45 mL), y trinromuro de boro (1.41 mL en 15 mL de diclorometano) se combinaron como se describió en el procedimiento general IX. La reacción se agitó a -78°C por 1 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente

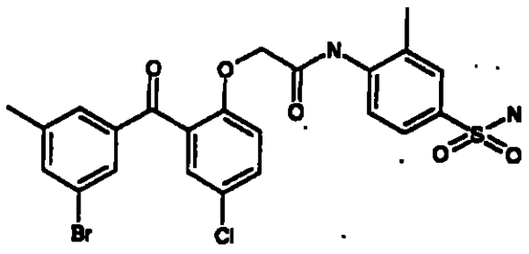
y agitar por unas 4 horas adicionales. La reacción luego se vertió en agua enfriada con hielo (500 mL) y se agitó por 45 min adicionales, y se vertió en un embudo de separación. Las capas orgánicas se colectaron y se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y concentraron in vacuo para dar un sólido amarillo (5.62 g). El sólido resultante que se volvió a cristalizar a partir de metanol y se filtró para dar el **568** como cristales color amarillo pálido (2.65 g, 85). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.4 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 10.43 (s, 1H).

Paso E:

El compuesto **568** (2.65 g, 9.8 mmol), carbonato de potasio (6.74 g, 49 mmol), el compuesto **470** (3.14 g, 10 mmol), y acetona (50 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo, y se calentó a reflujo por 4 h. La reacción se concentró in vacuo, luego se adicionaron agua (200 mL) y diclorometano y la suspensión se

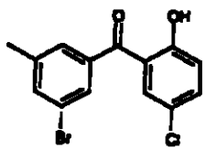
filtró. El filtrado se vertió en un embudo de separación y se separó. La capa orgánica se colectó, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo. El sólido resultante se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 1:1 hexanos:acetato de etilo como eluyente para producir un sólido blancuzco. El sólido se volvió a cristalizar a partir de acetonitrilo y agua para producir el **564** (1.61 g, 66%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.17 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.92 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

Ejemplo 233:



569

Paso A:



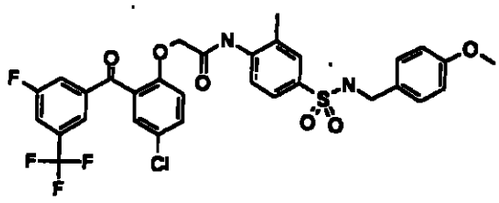
570

El derivado de anisol **566** (1.02 g, 3 mmol), diclorometano (10 mL), y tribromuro de boro (3 mL de una solución 1M en diclorometano) se combinaron como se describió en el procedimiento general IX. La reacción se agitó a -78°C por 90 min, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por 1 h adicional. Se adicionó agua (100 mL) a la reacción y la mezcla resultante se agitó por 30 min. Luego la mezcla se adicionó a un embudo de separación, la capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo para producir el **570** como un sólido amarillo pálido (0.965 g, 99%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.34 (s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

Paso B:

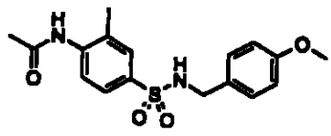
El compuesto **570** (0.16 g, 0.5 mmol), carbonato de potasio (0.34 g, 2.5 mmol), el compuesto **470** (0.166 g, 0.54 mmol), y acetona (5 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo, y se calentó a reflujo durante la noche. Se adicionó agua, la suspensión resultante se filtró y los sólidos se purificaron por cromatografía instantánea usando 9:1 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **569** como un sólido blancuzco (0.035 g, 13%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.16 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.58-7.68 (m, 6H), 9.29 (s, 1H).

Ejemplo 234:



571

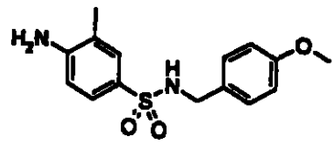
Paso A:



572

Cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol) se adicionó en forma de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y 4-metoxibencilamina (Aldrich, 0.41 g, 3.01 mmol). La mezcla se dejó agitar por 2 días y luego se concentró in vacuo. Se adicionó agua al residuo remanente y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para producir la sulfonamida protegida **572** (0.16 g, 46%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 6.77 (dd, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 9.36 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 349 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 347 $(M-H)^-$.

Paso B:



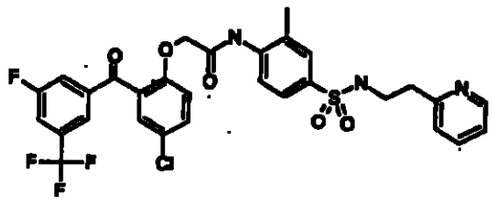
573

Luego se disolvió la sulfonamida en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **573**, el cual se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **573** (0.1 g, 0.33 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16 g, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 días, la solución resultante se concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **571** (0.070 g, 32%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.15 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.56 (dd, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.87-8.03 (m, 4H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^-) *m/z* 663 $(M-H)^-$.

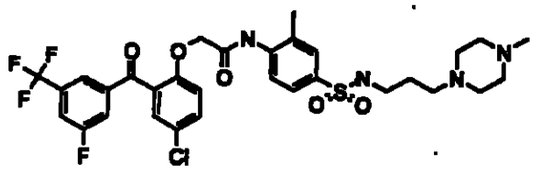
Ejemplo 235:



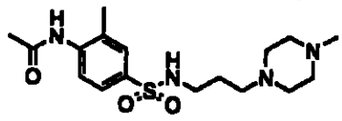
574

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **527** (0.1 g, 0.34 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 días, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **574** (0.040 g, 18%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.16 (s, 3H), 2.8 (dd, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.53-7.69 (m, 7H), 7.88 (m, 2H), 8 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.4 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 650 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 648 $(M-H)^-$.

Ejemplo 236:



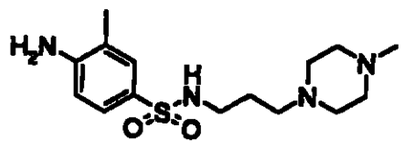
Paso A: **575**



576

Cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol) se adicionó en forma de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (Aldrich, 0.48 g, 3.05 mmol). La mezcla se dejó agitar por 2 días, seguido por la concentración in vacuo. Se adicionó agua al residuo remanente y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para producir la sulfonamida protegida **576** (0.22 g, 20%), el cual se uso sin purificación adicional.

Paso B:



577

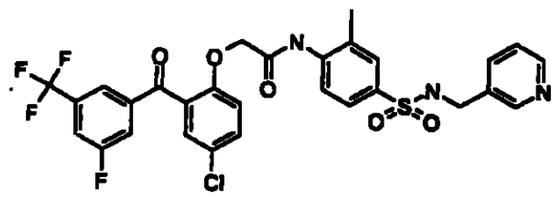
Luego se disolvió la sulfonamida **576** en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. Las soluciones resultantes se concentraron in vacuo para producir el **577**. El producto resultante se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **577** (0.1 g, 0.31 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 dias, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía

instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **575** (0.067 g, 32%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.47 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 16H), 2.73 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.45-7.7 (m, 6H), 7.87 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 685 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 683 $(M-H)^-$.

Ejemplo 237:

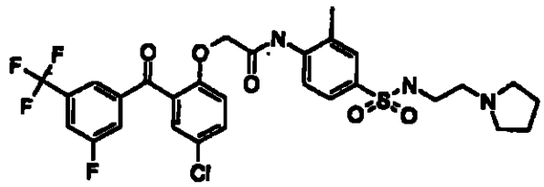


578

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **538** (0.1 g, 0.36 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el prccedimiento general VI. Después de 2 dias, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como

eluyente para producir el 77 (0.053 g, 23%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.16 (s, 3H), 4 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.55-7.7 (m, 6H), 7.88 (d, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.41 (dd, 2H), 9.42 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 636 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 634 $(M-H)^-$.

Ejemplo 238:

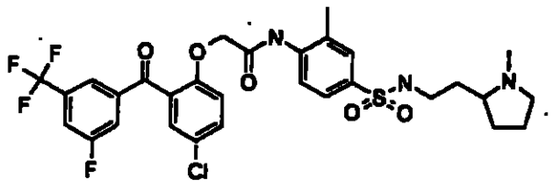


579

El ácido 71 se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina 515 (0.1 g, 0.35 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.4 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 dias, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el 579 (0.018 g, 8%). ^{1}H

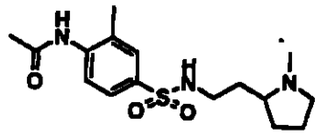
NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.6 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.3-2.42 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.16 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.54-7.69 (m, 5H), 7.88 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 642 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 640 $(M-H)^-$.

Ejemplo 239:



580

Paso A:

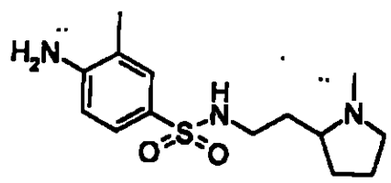


581

Cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol) se adicionó en forma de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina (Aldrich, 0.29 g, 2.3 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 días, seguido por la

concentración in vacuo. Se adicionó agua al residuo resultante y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para producir la sulfonamida protegida **581** (0.40 g, 51%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.25 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.42 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 340 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 338 $(M-H)^-$.

Paso B:



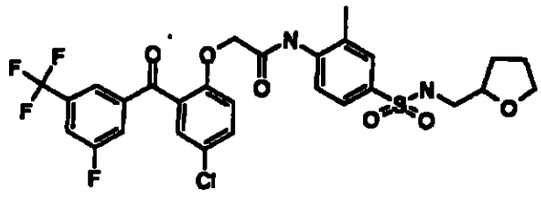
582

Luego la sulfonamida **581** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. Las soluciones resultantes se concentraron in vacuo para producir el **582**, el cual se usó sin purificación adicional.

Paso C:

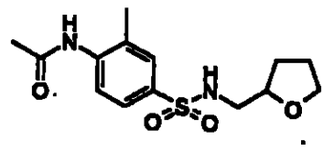
El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **582** (0.1 g, 0.34 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 días, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **580** (0.037 g, 17%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.25 (m, 2H), 1.47-1.8 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.46-7.69 (m, 6H), 7.88 (m, 2H), 8 (m, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS (ES^+) *m/z* 656 $(M+H)^+$.

Ejemplo 240:



583

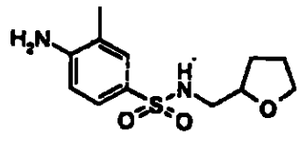
Paso A:



584

Cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol) se adicionó en forma de porción a un tubo de ensayo largo con una barra agitadora, piridina (5 mL), y tetrahidrofurfurilamina (Aldrich, 0.41 g, 3.01 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 dias, seguido por la concentración in vacuo. Se adicionó agua y la mezcla se filtró para producir el **584** (0.2 g, 64%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.45 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.5-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 9.37 (s, 1H); LC-MS (ES$^+$) *m/z* 313 $(M+H)^+$, LC-MS (ES$^-$) *m/z* 311 $(M-H)^-$.

Paso B:



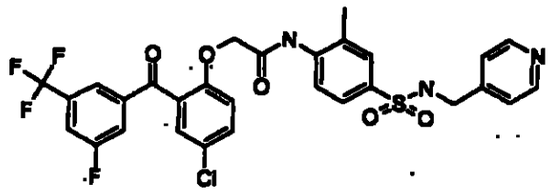
585

La sulfonamida **584** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1.5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **585**, el cual se usó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **585** (0.1 g, 0.37 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 días, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **583** (0.038 g, 16%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.69-1.88 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.51-3.81 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.54-7.69 (m, 6H), 7.88 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 9.41 (s, 1H); LC-MS(AP^+) *m/z* 629 $(M+H)^+$, LC-MS (AP^-) *m/z* 628 $(M-H)^-$.

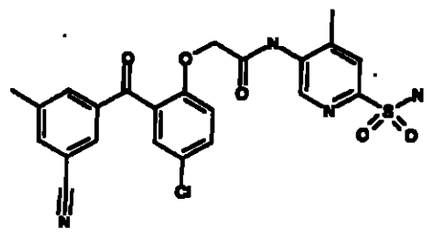
Ejemplo 241:



586

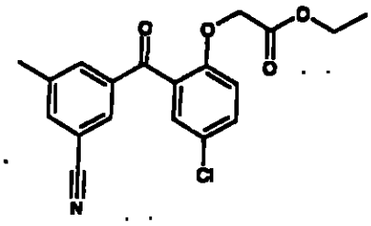
El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V. Se utilizaron anilina **541** (0.1 g, 0.36 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0.22 g, 2.6 mmol), y el cloruro ácido (0.16, 0.40 mmol) como en el procedimiento general VI. Después de 2 días, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantánea usando 98:2 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **586** (0.033 g, 14%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.16 (s, 3H), 4 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.55-7.7 (m, 5H), 7.89 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.44 (dd, 2H), 9.42 (s, 1H); MS (ES^+) *m/z* 636 $(M+H)^+$.

Ejemplo 242:



587

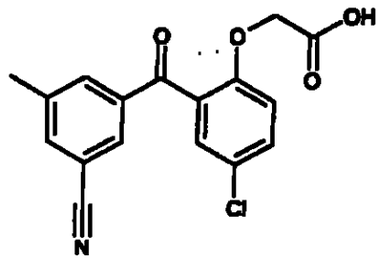
Paso A:



588

Se utilizaron el compuesto **568** (2 g, 7.4 mmol), carbonato de potasio (5.11 g, 37 mmol), bromoacetato de etilo (1 mL, 9 mmol), y acetona (40 mL) como en el procedimiento general II para producir el **588** como un sólido blancuzco/amarillo (2.73 g, material crudo). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.14 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.9 (m, 3H).

Paso B:



589

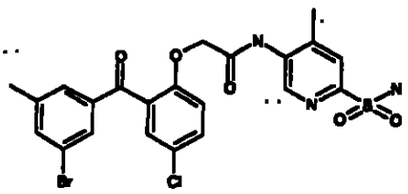
Se utilizaron el éster **588** (2.73 g, 7.6 mmol), etanol (EtOH, 20 mL), agua (5 mL), y monohidrato de hidróxido de litio (0.45 g, 10.7 mmol) como en el procedimiento general III para producir el **589** como un cristal naranja (2.45 g, 97%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.3 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.9 (m, 3H), 13.1 (bs, 1H).

Paso C:

Se utilizaron ácido carboxílico **589** (0.1 g, 0.3 mmol), cloruro de oxalilo (0.4 mL de una solución 2.0 M en diclorometano, 0.8 mmol), DMF (2 gotas), y diclorometano (2 mL), de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la anilina **490** (0.086 g, 0.47 mmol),

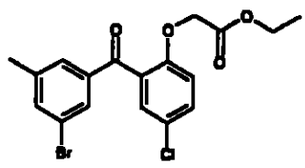
acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.15 g, 1.8 mmol), y agua (2 gotas) como en el procedimiento general VI. Después de 4 d, la mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **587** (0.046 g, 31%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.7 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

Ejemplo 243:



590

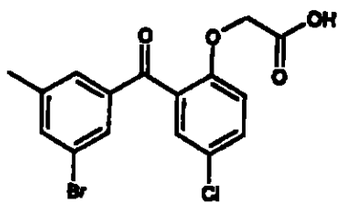
Paso A:



591

Se utilizaron el compuesto **570** (0.75 g, 2.3 mmol), carbonato de potasio (1.7 g, 12.3 mmol), bromoacetato de etilo (0.3 mL, 2.7 mmol), y acetona (10 mL) como en el procedimiento general II para producir el **591** como un sólido claro de bajo punto de fusión (0.87 g, 92%). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso B:



592

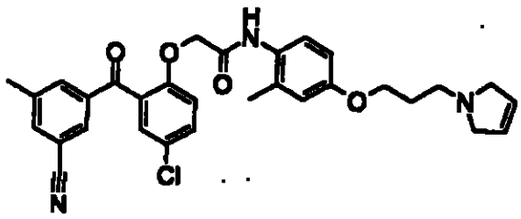
Se utilizaron el éster **591** (0.87 g, 2.1 mmol), etanol (EtOH, 7.5 mL), agua (2.5 mL), y monohidrato de hidróxido de litio (0.125 g, 2.98 mmol) como en el procedimiento general III para producir el **592** como una espuma blanca (0.74 g, 91%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 13.1 (bs, 1H).

Paso C:

Acido carboxílico **592** (0.1 g, 0.26 mmol), cloruro de oxalilo (0.4 mL de una solución 2.0 M en diclorometano, 0.8 mmol), DMF (2 gotas), y diclorometano (2 mL), de acuerdo al procedimiento general V. Luego el cloruro ácido se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la anilina **490** (0.086 g, 0.47 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.15 g, 1.8 mmol), y agua (2 gotas) como en el procedimiento general VI. Después de 5 días, la mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo para dar el **590** (0.029 g, 20%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.58-7.74 (m, 6H), 8.68 (s, 1H).

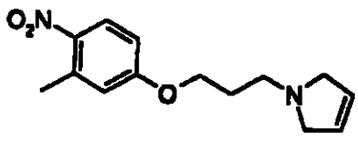
Ejemplo 244:

691



593

Paso A:



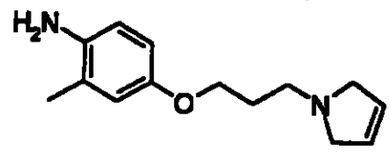
594

El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitrobenceno (3.29 g, 12 mmol), DMF (30 mL), y carbonato de potasio (7.6 g, 55 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo. Se adicionó por goteo 3-pirrolina (Aldrich, 1 g, 14.5 mmol) a la reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo para producir el **594** como un aceite naranja (1.22 g, 39%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.4 (s,

692

4H), 4.14 (t, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.03 (d, 1H).

Paso B:



595

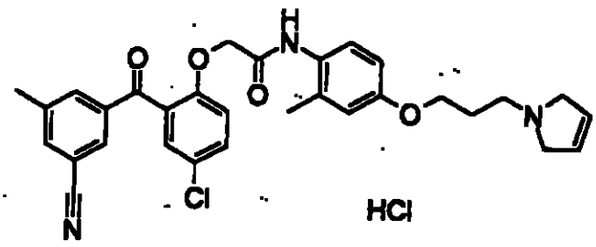
El compuesto **594** (0.65 g, 2.5 mmol), dihidrato de dicloruro de estaño (1.83 g, 8.1 mmol), y etanol (10 mL) se combinaron y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó hidróxido de sodio (2N) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se colectó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo para producir el **595** como un aceite café (0.26 g, 49%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.34 (bs, 2H), 5.76 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.54 (d, 1H).

693

Paso C:

Se utilizaron ácido carboxílico **589** (0.2 g, 0.6 mmol), cloruro de oxalilo (1.4 mL de una solución 2.0 M en diclorometano, 2.8 mmol), DMF (1 gota), y diclorometano (5 mL), de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la anilina **595** (0.26 g, 1.2 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.2 g, 2.4 mmol), y agua (1 mL) como en el procedimiento general VI. Después de 5 días, la mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **593** como un cristal naranja (0.127 g, 38%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.86 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 5.8 (s, 2H), 6.7 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.99 (s, 1H).

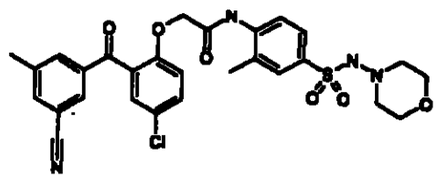
Ejemplo 245:



596

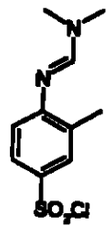
El compuesto **593** (0.1 g., 0.2 mmol) se disolvió en dioxano (2 mL) y se adicionó por goteo ácido clorhídrico (1 mL de una solución 4M en dioxano). La mezcla se dejó agitar por 2 días y luego se concentró in vacuo para producir el **596** como un sólido obscuro (0.071 g, 68%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.02 (s, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.93 (s., 2H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 9.06 (s, 1H), 10.95 (bs, 1H).

Ejemplo 246:



597

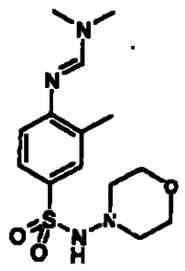
Paso A:



598

Se adicionó DMF por goteo (59 mL, 762 mmol) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (380 mL de una solución 2M en diclorometano, 760 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos 1-L a 0°C. Después que la adición se completó, la reacción se agitó por 1 h luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 h adicionales. Al sólido blanco resultante se adicionó ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (Aldrich, 50 g, 267 mmol) en una porción y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente por 1 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo 1-L y se concentró para producir el **598** como un sólido color canela (150.24 g, producto crudo). El producto crudo se transportó sin purificación o caracterización adicional.

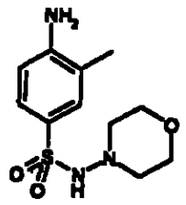
Paso B:



599

El compuesto **598** (10 g, 38 mmol) se adicionó a una solución de 4-aminomorfolina (Aldrich, 5 g, 49 mmol) en THF (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 días. Agua y una solución de bicarbonato de sodio saturada se adicionaron y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 95:5 de CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente para producir el **599** como un cristal de color naranja (0.53 g, producto crudo). El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Paso C:



600

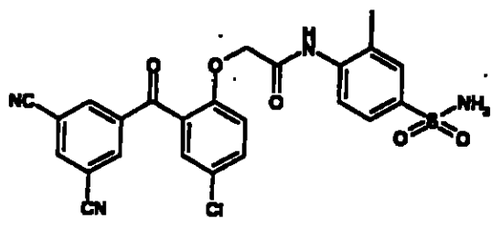
El compuesto **599** (0.53 g, 1.6 mmol), dihidroclorhidrato de hidrazina (0.36 g, 3.4 mmol), y metanol (30 mL) se combinaron y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró in vacuo y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1:1 de hexanos:acetato de etilo como eluyente para producir el **600** como un sólido blanco (0.075 g, 3.3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.06 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 5.7 (bs, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

Paso D:

Acido carboxilico **589** (0.08 g, 0.24 mmol), cloruro de oxalilo (0.4 mL de una solución 2.0 M en diclorometano, 0.8 mmol), DMF (1 gota), y diclorometano (5 mL), fueron de

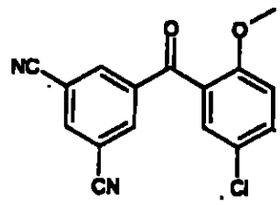
acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la amina **600** (0.07 g, 0.26 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0.1 g, 0.72 mmol), y agua (1 gota) como en el procedimiento general VI. Después de 1 día, la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en diclorometano, se filtró, luego se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 98:2 y 95:5 CH_2Cl_2:CH_3OH como eluyente respectivamente para producir un sólido blancuzco. El sólido resultante se trituró adicionalmente en diclorometano y se filtró para producir el **597** como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 8.19 (d, 1H), 8.69 (s, 1H); LC-MS(AP$^+$) *m/z* 583 $(M+H)^+$, LC-MS(AP$^-$) *m/z* 581 $(M-H)^-$.

Ejemplo 247:



601

Paso A:

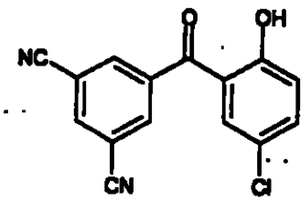


602

El compuesto **623** (0.5 g, 1.2 mmol), cianuro de cobre (I) (Aldrich, 0.55 g, 6.1 mmol), piridina (4 mL, 49.5 mmol), y DMF (15 mL) se combinaron en un tubo de presión equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un condensador a reflujo. La mezcla se dejó agitar a temperatura de reflujo por 4 días. La mezcla se enfrió, éter dietílico (150 mL) se adicionó, la suspensión resultante se filtró a través de celite y se lavó con éter dietílico (3 X 150 mL). El filtrado se lavó con 2:1 agua:hidróxido de amonio concentrado, cloruro de amonio

saturado, y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando 4:1 hexanos:CH_2Cl_2 como eluyente par producir el **602** como un sólido blancuzco (0.13 g, 35%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.65 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.71 (s, 1H); GC-MS(EI$^-$) *m/z* 296 $(M)^+$.

Paso B:



603

El derivado de anisol **602** (0.125 g, 0.42 mmol), diclorometano (10 mL), y tribromuro de boro (0.44 mL de una solución 1M en diclorometano) se combinaron como se describió en el procedimiento general IX. La reacción se agitó a -78°C por 1 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por 1 h adicional.

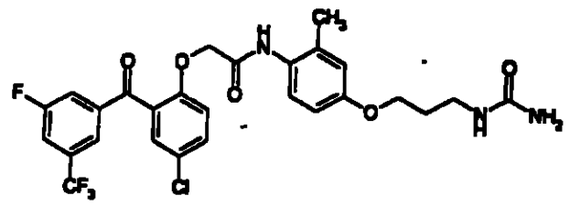
Se adicionó agua (50 mL) a la solución y la mezcla resultante se agitó vigorosamente por 15 min, después de este tiempo se adicionó a un embudo de separación. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró in vacuo para dar el **603** como un cristal amarillo (0.12 g, 99%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.7 (m, 1H); GC-MS(EI^+) *m/z* 282 $(M)^+$.

Paso C:

El compuesto **603** (0.13 g, 0.46 mmol), carbonato de potasio (0.12 g, 0.87 mmol), compuesto **470** (0.146 g, 0.42 mmol), y acetona (5 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (20 mL) y la suspensión se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con éter dietilico y se secó con aire para producir el **601** como un sólido blancuzco (0.212 g, 98%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.51-7.74 (m, 3H), 8.5 (d, 2H), 8.69 (m, 1H), 9.5 (s, 1H); LC-

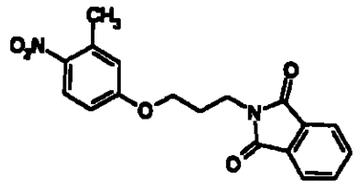
MS (AP^+) *m/z* 508 $(M+H)^+$, LC-MS (AP^-) *m/z* 506 $(M-H)^-$.

Ejemplo 248:



604

Paso A:

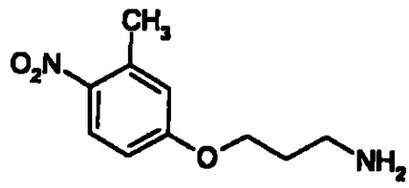


605

3-metil-4-nitrofenol (Aldrich, 5.0 g, 33 mmol), ftalimida de 3-bromopropilo (8.8 g, 33 mmol), Cs_2CO_3 (16.1 g, 5.0 mmol), y DMF anhidro (60 mL) se adicionaron a un matraz de fondo redondo y se calentó a 55°C por 2 h. Luego la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de Et_2O y agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y Et_2O, y se dejó secar en un horno a vacío a 45°C por 12-16 h para proporcionar el **605** (9.5 g,

85%) como un sólido color canela: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.03 (m, 1H), 7.87 (m, 4H), 6.87 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.11 (m, 2H).

Paso B:

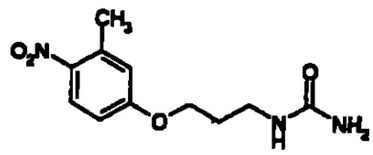


606

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se adicionaron el **605** (3.0 g, 8.8 mmol), hidrato de hidrazina (1.6 mL, 1.7 g, 53 mmol), y etanol absoluto (50 mL). La reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar por 4 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y agitar por unas 48-60 h adicionales. La mezcla heterogénea resultante se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH_2Cl_2, se filtró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **606** (1.1 g, 59%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.99 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.10 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.77 (m, 2H).

Paso C:

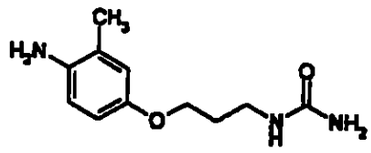


607

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el **606** (0.3 g, 1.43 mmol), THF anhidro (5 mL), y isocianato de trimetilsililo (0.21 mL, 0.18 g, 1.57 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h, después de este tiempo se adicionó agua (1 mL) a la solución heterogénea. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de acetato de etilo y Et_2O,

se filtró, y se secó para producir el **607** (0.273 g, 75%) como un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.00 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 5.97 (t, 1H), 5.35 (bs, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (m, 2H).

Paso D:



608

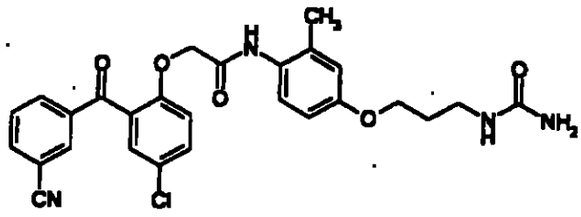
A un matraz equipado con una barra agitadora se adicionaron el **607** (0.055 g, 0.22 mmol), etanol (8 mL), y paladio sobre carbono (0.006 g de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato hidrogenador a 40 psi. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **608** (0.045 g, 92%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6.51 (s, 1H), 6.46 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 5.33

(bs, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.03 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.67 (m, 2H).

Paso E:

Se utilizaron ácido **71** (0.17 mg, 0.45 mmol), cloruro de oxalilo (0.25 mL de una solución 2 M en CH_2Cl_2, 0.50 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V. Se utilizaron el cloruro ácido resultante, anilina **608** (0.95 g, 0.43 mmol), $NaHCO_3$ (0.19 g, 2.3 mmol), acetona (5 mL), y agua (1 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El sólido resultante se lavó con Et_2O, se filtró, y se secó in vacuo a 50°C para producir el **604** (0.115 g mg, 44%) como un sólido blanco: MS(ES+) *m/z* 581 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.98 (t, 1H), 5.37 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.08 (q, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 249:



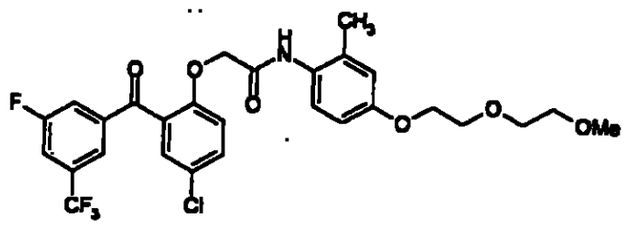
609

Paso A:

Se utilizaron ácido **129** (0.14 g, 0.45 mmol), cloruro de oxalilo (0.25 mL de una solución 2 M en CH_2Cl_2, 0.50 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, anilina **608** (0.095 g, 0.43 mmol), $NaHCO_3$ (0.19 g, 2.3 mmol), acetona (5 mL), y agua (1 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general VI. El residuo resultante se trató con Et_2O y se precipitó un sólido. El sólido se purificó por cromatografía instantánea usando 5% de MeOH:CH_2Cl_2 para producir el **609** (0.015 g, 6%) como un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.18

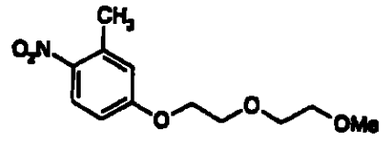
(d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.34 (bs, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.03 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 250:



610

Paso A:

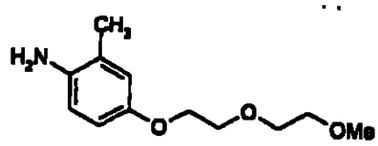


611

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron 5-fluoro-2-nitrotolueno (1.0 g, 6.45 mmol), di(etilenglicol)metil éter (0.77 mL, 0.77 g, 6.45 mmol), DMF anhidro (20 mL), y K_2CO_3 (1.8 g, 12.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se dejó agitar por 16-18 h, después de este tiempo se adicionó di(etilenglicol)metil

éter (1.15 mL, 1.16 g, 9.67 mmol) adicional. La reacción se calentó a 130°C y se dejó agitar por 16-18 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con 5% una solución acuosa de NaOH, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **611** (1.07 g, 65%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.06 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

Paso B:



612

A un matraz equipado con una barra agitadora se adicionaron el **611** (0.36 g, 1.4 mmol), etanol (10 mL), y paladio sobre carbono (0.036 g de 10% de Pd/C, 10% en peso). El recipiente se colocó en un aparato de

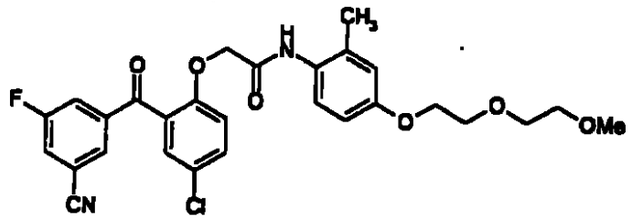
hidrogenación a 43 psi por 2 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de celite. Al filtrado se adicionaron HCl 1N y acetato de etilo. Las capas se separaron y el pH de la capa acuosa se ajustó usando $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **612** (0.18 g, 57%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

Paso C:

Se utilizaron ácido **71** (0.16 g, 0.42 mmol), cloruro de oxalilo (0.04 mL, 0.058 g, 0.46 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **612** (0.09 g, 0.40 mmol), $NaHCO_3$ (0.176 g, 2.1 mmol), acetona (7 mL) y agua (1 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El residuo resultante se trató con éter dietílico para producir el **610**

(0.061 g, 25%) como un sólido blanco: MS(ES+) *m/z* 584 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

Ejemplo 251:



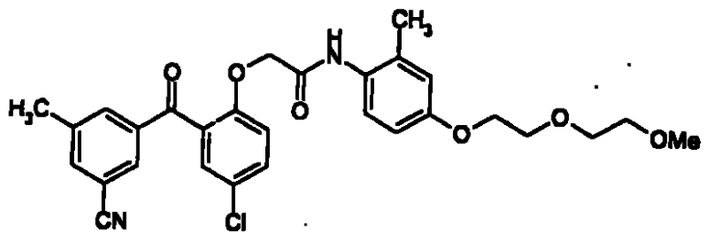
613

Paso A:

El ácido **496** (0.1 g, 0.3 mmol), cloruro de oxalilo (0.03 mL, 0.042 g, 0.33 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, anilina **612** (0.065 g, 0.29 mmol), $NaHCO_3$ (0.126 g, 1.5 mmol), acetona (10 mL), y agua (0.5 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general VI. El

producto se purificó por cromatografía instantánea usando 2% de $MeOH:CH_2Cl_2$ como eluyente y luego se volvió a someter a cromatografía usando 1:1 hexanos:acetato de etilo como eluyente. Hasta que reposó, los cristales se formaron en las fracciones colectadas. Los cristales se colectaron y secaron para producir el **613** (0.012 g, 7%) un sólido cristalino de color rosa: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 31.9 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

Ejemplo 252:

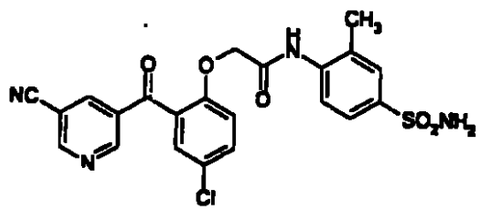


614

El ácido **589** (0.138 g, 0.42 mmol), cloruro de oxalilo (0.04 mL, 0.058 g, 0.46

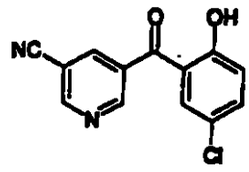
mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, anilina **612** (0.09 g, 0.40 mmol), $NaHCO_3$ (0.176 g, 2.1 mmol), acetona (7 mL), y agua (1 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general VI. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 1:1 hexanos:acetato de etilo como eluyente y subsecuentemente se trató con Et_2O para producir el **614** (0.048 g, 21%) como un sólido beige: MS(ES+) *m/z* 537 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

Ejemplo 253:



615

Paso A:



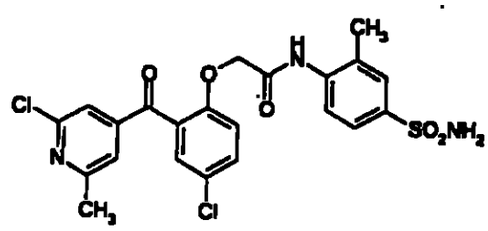
616

A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador a reflujo, una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron el **44** (0.45 g, 1.44 mmol), cianuro de cobre (I) (0.32 g, 3.6 mmol), y DMF anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar por 3 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. La emulsión resultante se filtró, la capa orgánica se colectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el **616** (0.2 g, 54%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.59 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.95 (d, 1H).

Paso B:

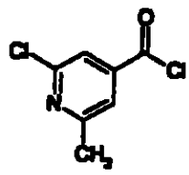
Una mezcla del **616** (0.20 g, 0.77 mmol), **470** (0.237 g, 0.77 mmol), carbonato de potasio (0.213 g, 1.5 mmol), y yoduro de potasio (230 mg, 1.54 mmol) en 8 mL de acetona se calentó a reflujo por 6 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trató con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se volvió a cristalizar a partir de CH_3CN para proporcionar el **615** (8 mg, 3%): ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.48 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.13 (d, 2H), 8.64 (t, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.25 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

Ejemplo 254:



617

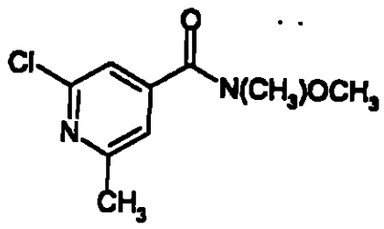
Paso A:



618

Se utilizaron el ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (1 g, 5.8 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL), cloruro de oxalilo (0.56 mL, 0.8 g, 6.4 mmol), y N,N-dimetilformamida (1 gota) de acuerdo al procedimiento general V para producir el **618** (1.1 g, >99%) como un aceite morado. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B:



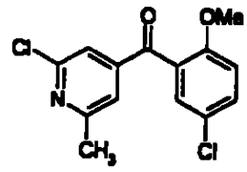
619

Se utilizaron cloruro ácido **618** (1.1 g, 5.8 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.1 g, 11.6 mmol), Et_3N (1.6 mL, 1.2 g, 11.6 mmol), y $CHCl_3$ (50 mL) de

717

acuerdo al procedimiento general VII para proporcionar el **619** (1.3 g, >99%) como un aceite morado. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

Paso C:

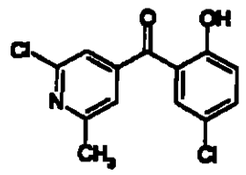


620

Se utilizaron la amida **619** (1.3 g, 5.8 mmol), n-butillitio (4 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 6.4 mmol), 2-bromo-4-cloroanisol (0.8 mL, 1.3 g, 5.8 mmoL), y éter dietílico (25 mL) de acuerdo al procedimiento general VIII. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3:2 de hexanos:acetato de etilo como eluyente para producir el **620** (0.2 g, 12%) como un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.67 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H),

7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Paso D:



621

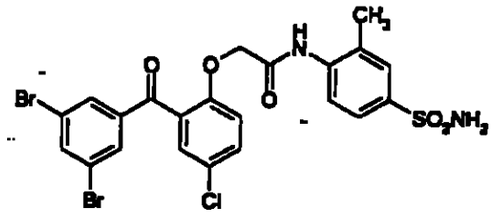
Se utilizaron anisol **620** (0.2 g, 0.68 mmol), BBr_3 (1.4 mL de una solución de 1.0M en CH_2Cl_2, 1.4 mmol), y CH_2Cl_2 (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **621** (0.163 g, 85%) como un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 2.47 (s, 3H).

Paso E:

Una mezcla del **621** (0.08 g, 0.28 mmol), **470** (0.086 g, 0.28 mmol), y carbonato de potasio (0.077 g, 0.56 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo por 1.5 h. Cuando se juzgó

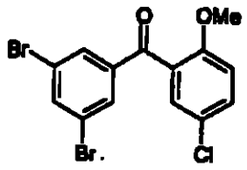
estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trató con MeOH y el sólido resultante se filtró para proporcionar el **617** (0.007 g, 5%): MS(ES+) *m/z* 508 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 255:



622

Paso A:

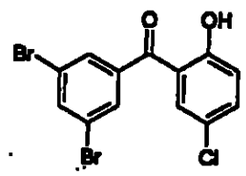


623

Una solución del 1,3,5-tribromobenceno (3.0 g, 9.53 mmol) en 50 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo durante 10 min n-butillitio (4.2 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 10.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 10 min adicicnales, luego el **183** (2.0 g, 9.53 mmol) se adicionó en pequeñas porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se recogió desde el baño frió, se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuo agitando por 1.5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas se colectaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron in vacuo. El residuo naranja resultante se trató con MeOH, se filtró y se secó para proporcionar el **623** (2.03 g, 53%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.12 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Paso B:

721



624

Se utilizaron el anisol **623** (0.2 g, 0.49 mmol), BBr_3 (1 mL de una solución de 1.0 M en CH_2Cl_2, 1 mmol), y CH_2Cl_2 (8 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **624** (0.176 g, 92%) como un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.93 (d, 1H).

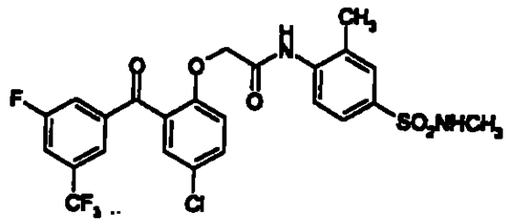
Paso C:

Una mezcla del **624** (0.12 g, 0.31 mmol), **470** (0.095 g, 0.31 mmol), carbonato de potasio (0.086 g, 0.62 mmol), yoduro de sodio (0.093 g, 0.62 mmol) y 10 mL de acetona se calentaron a reflujo por 12-16 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre

722

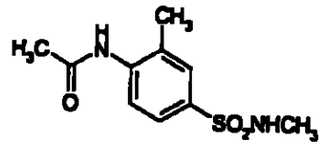
$MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trató con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el **622** (0.04 g, 21%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 00 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo 256:



625

Paso A:

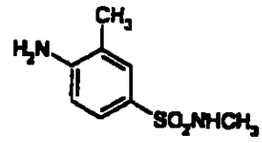


626

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un tubo de dispersión de gas se adicionó cloruro de sulfonilo **464** (11.5 g, 0.046 mol) y THF (250 mL) y la mezcla

se enfrió a 0°C. El gas de metilamina se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción por 0.5 h, después de este tiempo, la mezcla se vertió en EtOAc y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 usando HCl concentrado. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo naranja resultante se trató con Et_2O, se filtró y se secó para proporcionar el **626** (5.32 g, 48%): ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Paso B:



627

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se colocaron el **626** (6.2 g, 0.026 mol), etanol (250 mL), y 1.5 N (75 mL). La mezcla se calentó a reflujo y se

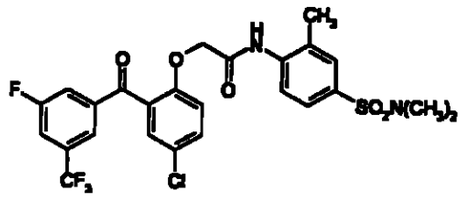
dejó agitar por 6 h. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución fría de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con varias porciones de EtOAc y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el **627** (3.6 g, 69%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.23 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.62 (bs, 2H), 2.26 (d, 3H), 2.03 (s, 3H).

Paso C:

El ácido **71** (0.237 g, 0.63 mmol), cloruro de oxalilo (0.35 mL de una solución 2 M en CH_2Cl_2, 0.69 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido. Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **627** (0.12 g, 0.60 mmol), $NaHCO_3$ (0.264 mg, 3.2 mmol), acetona (7 mL) y agua (1 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El residuo resultante se trató con Et_2O y se filtró para producir el **625** (0.158 g, 45%) como un sólido blanco: MS(ES+) *m/z* 558 (M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6,

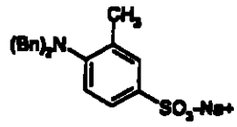
400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.34 (d, 3H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 257:



628

Paso A:

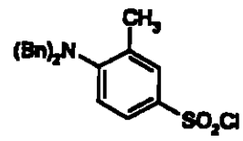


629

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un condensador a reflujo, y nitrógeno a demanda se adicionaron el ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (10 g, 0.053 mol), CH_2Cl_2 (120 mL), Na_2CO_3 (22.3 g, 0.21 mol) como una solución en agua (120 mL), y el bromuro de bencilo (14.3 mL, 20.5 g, 0.12 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se

dejó agitar por 72 h. Cuando se juzgó estar completa, se adicionó EtOH a la mezcla de reacción y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **629** (27.4 g, >100%) como un aceite café. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B:

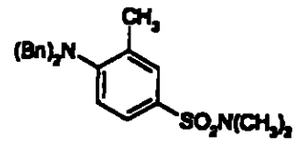


630

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el **626** (20.6 g, 0.053 mol) y DMF anhidro (200 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó por goteo durante 15 min cloruro de tionilo (11.7 mL, 19.0 g, 0.16 mol), después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 h adicionales. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se dejó agitar por 30 min. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica

se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el **630** (5.0 g, 24%). El producto se usó sin purificación adicional.

Paso C:

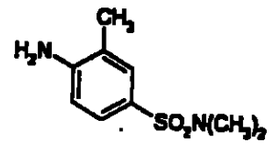


631

Dimetilamina (11.6 mL de una solución 5.6 M en EtOH, 0.065 mol) se colocó en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda, y se enfrió a 0°C. Cloruro de sulfonilo **630** (5.0 g, 0.013 mol) se adicionó en forma de porción durante 10 min y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C por 30 min. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice usando CH_2Cl_2 como eluyente y el filtrado se

concentró bajo presión reducida para producir el **631** (1.0 g, 20%) como un aceite amarillo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.47 (d, 1H), 7.22 (m, 11H), 7.05 (d, 1H), 4.13 (s, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (s, 3H).

Paso D:



632

A un recipiente de reacción cubierto con plástico equipado con una barra agitadora, se adicionó el **631** (0.330 g, 0.85 mmol), tolueno (10 mL), y paladio sobre carbono (50 mg de 10% en peso de Pd/C). El recipiente se colocó en un aparato de hidrogenación a 40 psi. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **632** (120 mg, 67%) como un sólido beige: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.19 (m, 2H),

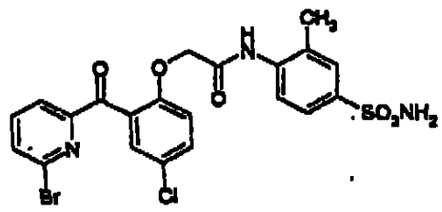
δ.64 (d, 1H), 5.74 (bs, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.04 (s, 3H).

Paso E:

Se utilizaron ácido **71** (0.222 g, 0.59 mmol), cloruro de oxalilo (0.32 mL de una solución 2 M en CH_2Cl_2, 0.65 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ido resultante, anilina **632** (0.12 g, 0.56 mmol), $NaHCO_3$ (248 mg, 3.0 mmol), acetona (7 mL) y agua (1 mL) de acuerdo al procedimiento general VI. El residuo resultante se trató con Et_2O y se filtró para producir el **628** (0.142 g, 12%) como un sólido blanco: MS(ES+) *m/z* 572 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).

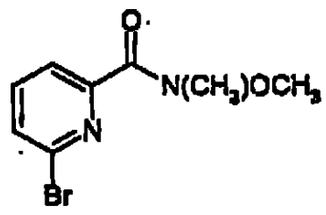
$_2Cl_2$ g, cas) ento ıte, g, , y al el El ^{1}H (m,

Ejemplo 258:



633

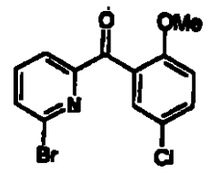
Paso A:



634

Acido picolínico (3 g, 0.015 mol), CH_2Cl_2 (50 mL), cloruro de oxalilo (1.5 mL, 2.2 g, 0.017 mol), y N,N-dimetilformamida (4-5 gotas) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2.9 g, 0.03 mol), Et_3N (4.2 mL, 3.0 g, 0.03 mol), y $CHCl_3$ (50 mL) se utilizaron de acuerdo al procedimiento general VII para proporcionar el 634 (3.7 g, >99%) como un aceite amarillo. El producto se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.83 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

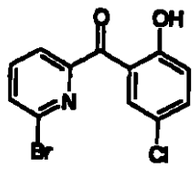
Paso B:



635

Se utilizaron la amida **634** (3.7 g, 0.015 mol), n-butilitio (6.4 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 0.016 mol), 2-bromo-4-cloroanisol (2.1 mL, 3.3 g, 0.015 mol), y éter dietílico anhidro (20 mL) de acuerdo al procedimiento general VII. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9:1 de hexanos:acetato de etilo como eluyente y de manera subsecuente se volvió a cristalizar a partir de MeOH para producir el **635** (2.25 g, 46%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.90 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.58 (s, 3H).

Paso C:



636

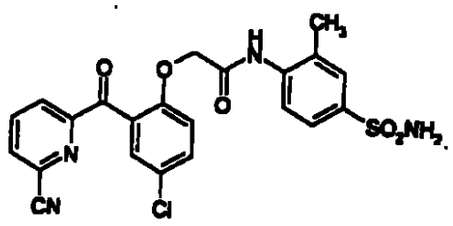
Se utilizaron anisol **635** (0.227 g, 0.85 mmol), BBr_3 (1.7 mL de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 1.7 mmol), y CH_2Cl_2 (15 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **636** (0.069 g, 26%) como un sólido amarillo. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.40 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 6.99 (d, 1H).

Paso D:

Una mezcla de **636** (0.07 g, 0.22 mmol), **482** (0.081 g, 0.23 mmol), carbonato de potasio (0.061 g, 0.44 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH_3CN caliente, se filtró y se secó para proporcionar el **633** (0.027 g, 23%) como un sólido blanco: MS(ES+) *m/z* 540 (m+H); ^1H NMR

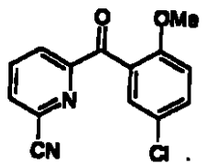
(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.56 (m, 5H), 7.23 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

Ejemplo 259:



637

Paso A:

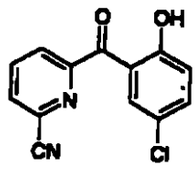


638

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un condensador a reflujo se adicionaron 635 (0.750 g, 2.3 mmol), cianuro de sodio (0.225 g, 4.6 mmol), yoduro de cobre (I) (0.078 g, 0.41 mmol), y acetonitrilo (10 mL). Una corriente de nitrógeno se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción por 5 min, después de este

tiempo se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.0 g, 0.89 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo naranja se trató con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el 638 (321 mg, 51%) como un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.23 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.59 (s, 3H).

Paso B:



639

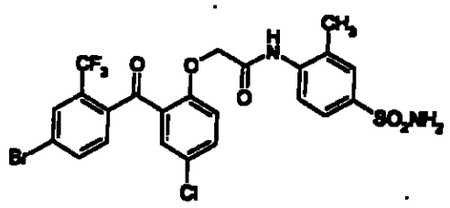
Se utilizaron anisol **638** (0.32 g, 1.17 mmol), BBr_3 (2.3 mL de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 2.3 mmol), y CH_2Cl_2 (15 mL) de acuerdo al

procedimiento general IX. El residuo resultante se volvió a cristalizar a partir de MeOH para producir el **639** (0.046 g, 15%) como un sólido naranja: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.39 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 6.90 (d, 1H).

Paso C:

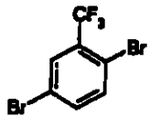
Una mezcla del **639** (0.045 g, 0.17 mmol), **482** (0.064 g, 0.18 mmol), carbonato de potasio (0.047 g, 0.34 mmol) en 10 mL de acetona se calentó a reflujo. Cuando se juzgó estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de CH_3CN, se filtró y se secó para proporcionar el **637** (19 mg, 23%) como un sólido amarillo pálido: MS(ES) *m/z* 484 (M^+), 483 $(M-H)^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 7.57 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 260:



640

Paso A:

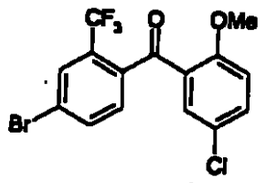


641

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron bromuro de cobre (I) (5.36 g, 0.024 mol) y CH_3CN (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó por goteo durante 15 min nitrito de t.butilo (3.8 mL, 3.3 g, 0.032 mol). Se adicionó por goteo durante 15 min 2-amino-5-bromobenzotrifluoruro (5 g, 0.021 mol) y la mezcla resultante se dejó continuar agitando a 0°C por 1.5. La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 16-18 h adicionales. Cuando se juzgó estar completa, la

mezcla se concentró a 1/2 del volumen original, se vertió en HCl 1N y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se colectó y se concentró bajo presión reducida para producir el **641** (5.5 g, 86%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 (m, 2H).

Paso B:

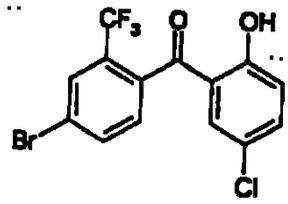


642

Una solución de **641** (5.5 g, 18 mmol) en 60 mL de éter se enfrió a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se adicionó por goteo durante 10 min n-butillitio (9.2 mL de una solución 2.5 M en hexanos, 23 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C por unos 10 min adicionales, luego se adicionó en pequeñas porciones durante 10 min el **183** (3.8 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente y se continuó agitando por 2 h y se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 2% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar el **642** (1.7 g, 24%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.47 (s, 3H).

Paso C:



643

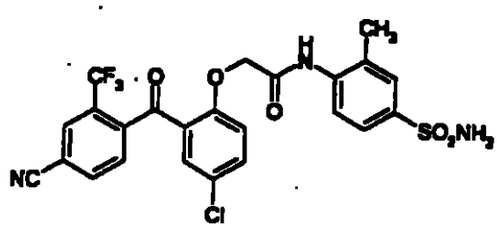
Se utilizaron anisol **642** (0.5 g, 1.27 mmol), BBr_3 (2.5 mL de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 2.5 mmol), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general IX para producir el **643**

(0.4 g, 83%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.71 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.90 (d, 1H).

Paso D:

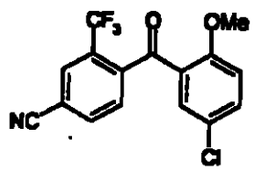
Una mezcla del **643** (0.400 g, 1.05 mmol), **470** (0.322 g, 1.05 mmol), carbonato de potasio (0.290 g, 2.1 mmol) y yoduro de sodio (0.315 g, 2.1 mmol) en 5 mL de acetona se calentó a reflujo y se dejó agitar por 16 h. Cuando se juzgó estar completa, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se volvió a cristalizar a partir de CH_3CN, se filtró y se secó para proporcionar el **640** (16 mg, 3%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.66 (m, 5H), 7.47 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 261:



644

Paso A:

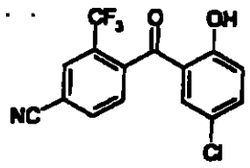


645

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un condensador de reflujo se agregaron **642** (0.250 g, 0.64 mmol), cianuro de sodio (0.063 g, 1.3 mmol), yoduro de cobre (I) (0.023 g, 0.12 mmol), y acetonitrilo (10 ml). Una corriente de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción por 5 min., después de este tiempo se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.086 g, 0.08 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 6 h. A la mezcla de reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y el precipitado

resultante se filtró. El precipitado se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se colectó, se filtró a través de una almohadilla de celita, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo anaranjado. El residuo se trató con Et_2O, se filtró y se secó para dar **645** (57 mg, 26%) como un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.54 (s, 3H).

Paso B:



646

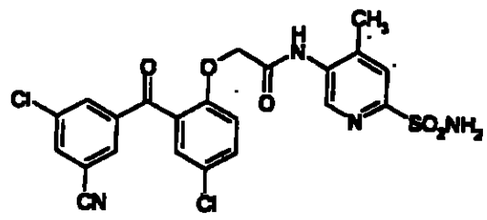
El anisol **645** (0.126 g, 0.37 mmol), BBr_3 (0.74 ml de una solución 1.0 M en CH_2Cl_2, 0.74 mmol), y CH_2Cl_2 (15 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IX. El residuo resultante se trató con Et_2O y se filtró para dar **646** (0.077 g, 64%) como un sólido amarillo pálido

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H).

Paso C;

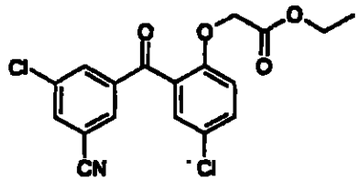
Una mezcla de **646** (0.077 g, 0.24 mmol), **482** (0.089 g, 0.25 mmol), carbonato de potasio (0.066 g, 0.48 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo. Cuando se juzgó que la reacción se había completado, a la misma se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con Et_2O para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se recristalizó a partir de CH_3CN, se filtró y se secó para proporcionar **644** (11 mg, 3%) como un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.64 (m, 6H), 7.23 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

Ejemplo 262:



647

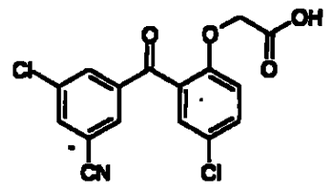
Paso A:



648

El fenol **477** (0.345 g, 1.2 mmol), K_2CO_3 (0.326 g, 2.4 mmol), bromoacetato de etilo (0.14 ml, 0.207 g, 1.3 mmol) y acetona (10 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general II para proporcionar **648** como un aceite anaranjado (0.46 g, >99%). El producto estuvo sin purificación adicional: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.28 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11(d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 1.11 (m, 3H).

Paso B:



649

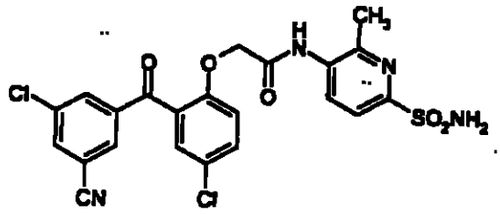
El éster **648** (0.46 g, 1.2 mmol), THF (4 ml), agua (1 ml), EtOH (1 ml) y LiOH (0.128 g, 3.1 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III para proporcionar **649** (0.25 g, 60%) como una espuma amarilla. El producto se utilizó sin purificación adicional: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.1 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 1.11 (m, 3H).

Paso C:

El ácido **649** (0.120 g, 0.34 mmol), cloruro de oxalilo (0.04 ml, 0.06 g, 0.48 mmol), N,N-dimetiformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, anilina **490** (0.064 g, 0.34 mmol), $NaHCO_3$ (0.14 g, 1.7

mmol), acetona (7 ml), y agua (1 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general VI. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH: CH_2Cl_2 como eluyente para dar 647 (0.01 g, 6%) como un sólido amarillo pálido: MS (ES+) *m/z* 519 (M^+): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 263:

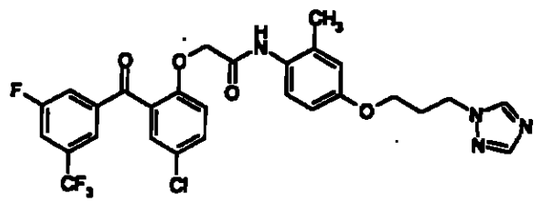


650

El ácido **649** (0.1 g, 0.3 mmol) se convirtió al cloruro ácido por el procedimiento general V, y se acopló con 5-amino-6-metil-2-piridinsulfonamida (0.06 g, 0.33 mmol, 1.1 eq.) como se resumió en el Paso E para la síntesis del

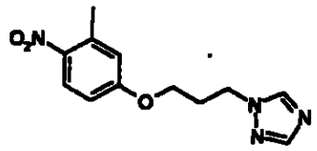
compuesto **503** en el ejemplo 206 para dar **650**. LCMS (ES$^+$) 520 m$^+$1/z. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (br s, 1H, NH), 8.3 (s, 1H, Ar), 8.1 (m, 2H, Ar), 8.0 (s, 1H, Ar), 7.7 (d, 1H, Ar), 7.6 (dd, 1H, Ar), 7.5 (d, 1H, Ar), 7.32 (bs, 2H, NH_2), 7.2 (d, 1H, Ar), 4.8 (s, 2H, CH_2), 2.3 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 264:



651

Paso A:

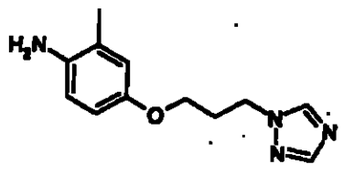


652

El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitrobenceno (1 g, 3.6 mmol) y 1,2,4-triazol (Aldrich, 0.25 g, 3.6 mmol) se utilizaron de la misma manera como se preparó el compuesto 139. El compuesto **652** (0.45 g, 48%) se obtuvo como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.4 (br s,

4H), 2.45 (s, 3H), 4.1 (t, 2H), 6.9 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8 (d, 1H).

Paso B:



653

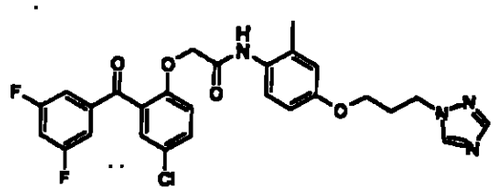
El compuesto **652** se utilizó de la misma manera que aquella para preparar 140. La anilina **653** se obtuvo como un aceite (0.33 g, 84%). El compuesto se utilizó sin purificación adicional.

Paso C:

El ácido 71 (0.26 g, 0.7 mmol), cloruro de oxalilo (0.09 ml, 1 mmol), DMF (1 gota), y CH_2Cl_2 se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V para dar el cloruro ácido deseado. El cloruro ácido, anilina 653 (0.16 g, 0.7 mmol), $NaHCO_3$ (0.3 g, 3 mmol), acetona (8 ml), y agua (0.3 ml) se usaron de acuerdo con el

procedimiento general VI. La cromatografía de columna instantánea del producto crudo sobre gel de sílice con 2% de metano en CH_2Cl_2 proporcionó 651 (0.05 g, 12%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.9 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.6 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8-7.82 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 8 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

Ejemplo 265:

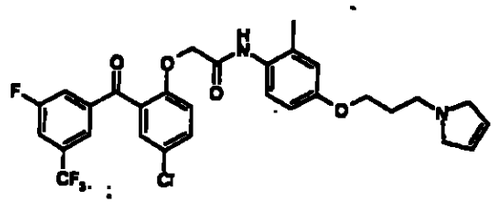


654

El ácido **49** (0.14 g, 0.4 mmol), cloruro de oxalilo (0.2 mL, 2 mmol), DMF (1 gota), y CH_2Cl_2 se usaron de acuerdo con el procedimiento general V. El cloruro ácido resultante, anilina **653** (0.1 g, 0.4 mmol), $NaHCO_3$ (0.17 g, 1.7 mmol), acetona (5 ml), y agua (0.1 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general VI. La

cromatografía de columna instantánea del producto crudo sobre gel de sílice con 2% de metanol en CH_2Cl_2 resultó en **654** (0.04 g, 18%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.9 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.6 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.42-7.6 (m, 3H), 7.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9 (s, 1H).

Ejemplo 266:

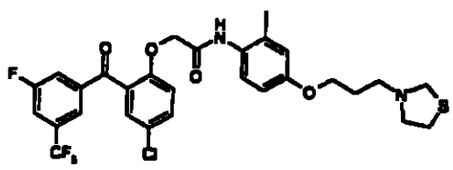


655

El ácido **71** (1.4 g, 3.6 mmol), cloruro de tionilo (1.3 ml, 18 mmol), DMF (1 gota), y CH_2Cl_2 se usaron de acuerdo con el procedimiento general V para dar el cloruro ácido deseado. El cloruro ácido, anilina **595** (0.84 g, 3.6 mmol), $NaHCO_3$ (1.36 g, 16 mmol), acetona (5 ml), y agua (1 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general VI. La cromatografía de columna instantánea del

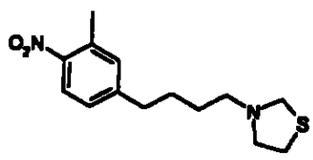
producto crudo sobre gel de sílice con 5% de metanol en CH_2Cl_2 proporcionó **655** (0.53 g, 25%) como un sólido. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.7-1.8 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.4 (br s, 4H), 3.9 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.7 (s, 2H), 6.6 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8-7.82 (m, 2H), 8 (d, 1H), 9.02 (s, 1H).

Ejemplo 267:



656

Paso A:



657

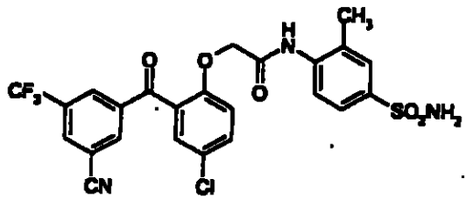
El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitrobenceno (1 g, 3.6 mmol) y tiazolidina (Aldrich, 0.34 ml, 4.3 mmol) se utilizaron de la misma manera que para preparar el compuesto **139**.

El compuesto **657** (0.45 g, 48%) se obtuvo como un aceite y se utilizó sin purificación adicional.

Paso B:

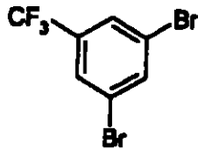
El grupo nitro de **657** (1 g, 3.5 mmol) se redujo bajo condiciones catalíticas (H_2, 10% de Pd/C en EtOH). El ácido **71** (1.3 g, 3.5 mmol), cloruro de tionilo (1.3 ml, 18 mmol), DMF (1 gota), y CH_2Cl_2 se usaron de acuerdo con el procedimiento general V para dar el cloruro ácido deseado. La anilina cruda resultante, el cloruro ácido, $NaHCO_3$ (1.4 g, 16 mmol), acetona (50 ml), y agua (1 ml) se usaron de acuerdo con el procedimiento general VI. La cromatografía de columna instantánea del producto crudo sobre gel de sílice con EtOAc:hexano (7:3) resultó en 656 (0.14 g, 7%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.7-1.8 (m, 2H), 2 (s, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 3 (t, 2H), 3.9-4 (m, 5H), 4.7 (s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8-7.82 (m, 2H), 8 (d, 1H), 9.02 (s, 1H).

Ejemplo 268:



658

Paso A:

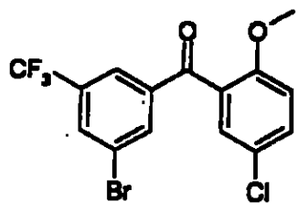


659

A una solución de bromuro de cobre (II) (5.36 g, 24 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0°C se le agregó nitrito de t-butilo (3.8 ml, 32 mmol) por goteo, y luego se agregó por goteo 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (5 g, 21 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 1.5 h, luego a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se concentró entonces a la mitad de su volumen original in vacuo, y luego se vertió en HCl 1N (120 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró in vacuo (Nota: el producto es absolutamente volátil, y no se

deberá exponer a alto vacío por periodos de tiempo prolongados) para dar **659** como un aceite café (5.12 g), el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 2H).

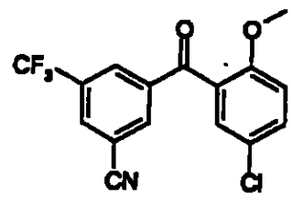
Sección B:



660

Se trataron de acuerdo con el procedimiento general resumido en la Parte A del Ejemplo 2, **659** (5.12 g), N-metil-N-metoxi-2-metoxi-5-clorobenzamida (3.6 g, 16.8 mmol), y n-butil litio (8.76 ml de solución 2.7 M en heptano), para proporcionar **660** (3.36 g), el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.66 (s, 3H).

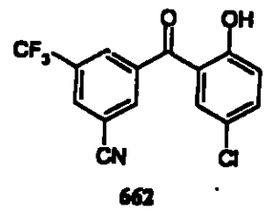
Sección C:



661

Se utilizaron de acuerdo con el Procedimiento General A, **660** (3.36 g, 8.55 mmol), cianuro de sodio (8.38 mg, 17 mmol), yoduro de cobre (I) (325 mg, 1.7 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (987 mg, 0.86 mmol) para dar **661** (1.35 g) después de la purificación con gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.94 (1H), 3.65 (s, 3H).

Sección D:



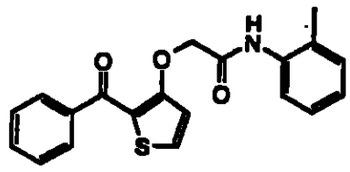
662

El **661** (1.35 g, 3.98 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del compuesto 4 para dar **662** (1.29 g, >99%) como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 11.49 (1, 1H), 8.20-8.16 (m, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.15 (d, 1H).

Paso E:

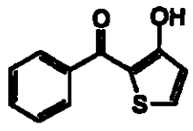
Se trataron de acuerdo con el Paso D en el **Ejemplo 197**, **662** (487 mg, 1.5 mmol) y **470**, para proporcionar un producto crudo el cual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8:1:1 CH_2Cl_2/acetato de etilo/metanol) t se trituró con éter para dar **658** (315 mg) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 5H), 7.19 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); MS(ES-): *m/z* 550 $(M-H)^-$.

Ejemplo 269:



663

Paso A:

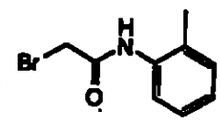


664

Una mezcla de 3-metoxitiofeno (1.14 g, 10 mmol), cloruro de aluminio (2.67 g, 20 mmol), y cloruro de benzoilo (1.16 ml, 10 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se calentó a reflujo por 20 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó a temperatura ambiente por 5 h, después de lo cual la capa acuosa se separó y se extrajo con 20 ml de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 1.897 g de aceite anaranjado. La purificación por cromatografía instantánea usando 5-7% de EtOAc/hexano como eluyente dio **664** (0.823 g, 40%) como un sólido cristalino amarillo: ^1H NMR

($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.35 (s, 1H), 7.92 (dd, 2 H), 7.56-7.46 (m, 4H), 6.83 (d, 1H).

Paso B:



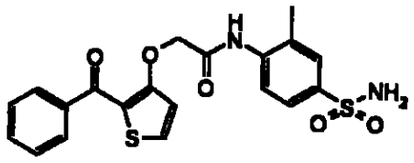
665

Una solución de *o*-toluidina (2.67 ml, 25 mol) y piridina (2.2 ml, 27.5 mmol) en 200 ml de cloroformo se enfrió a 0°C en un baño de hielo. El bromuro de bromoacetilo (2.4 ml, 27.5 mmol) se agregó por goteo durante 7 min, y a la mezcla resultante se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 24 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en 150 ml de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con 100 ml de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar **665** (5.86 g, cuantitativo): ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.10 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.20-7.17 (m 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

Paso C:

Una mezcla de **664** (0.204 g, 1.0 mmol), **665** (0.235 g, 1.03 mmol), y carbonato de potasio (0.622 g, 4.5 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 6 h, luego se agitó a temperatura ambiente unas 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 0.448 g del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando 35% de EtOAc/hexanos como el eluyente dar **663** (0.272 g, 77%): MS (ES+) *m/z* 352 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.53 (br s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

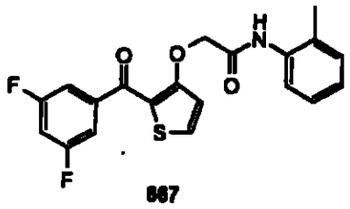
Ejemplo 270:



666

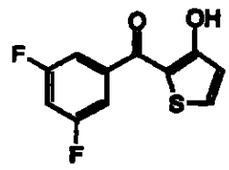
Una mezcla de **664** (0.218 g, 1.07 mmol), **470** (0.338 g, 1.1 mmol), y carbonato de potasio (0.622 g, 4.5 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con 30 ml de EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 usando HCl 3M, luego se extrajo con 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron para remover el sólido amarillo, se secaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0.360 g del material crudo. Este material se suspendió en CH_2Cl_2 y acetona y se filtró, luego se suspendió en MeOH y se filtró para dar **666** (0.076 g, 17%): MS (ES+) *m/z* 431 (M+H); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.23 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

Ejemplo 271:



667

Paso A:



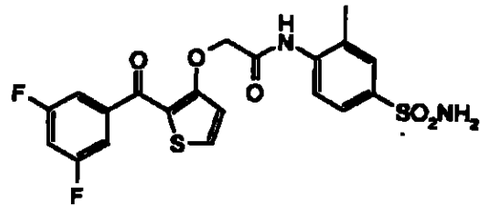
668

Una mezcla de 3-metoxitiofeno (1.14 g, 10 mmol), cloruro de aluminio (2.70 g, 20.2 mmol), y cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (1.18 ml, 10 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se calentó a reflujo por 20 h, luego se agitó a temperatura ambiente por 27 h. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo y se agitó a temperatura ambiente por 40 min., después de lo cual la capa acuosa se separó y se extrajo con 20 ml de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 1.214 g de sólido café. La purificación por cromatografía instantánea usando 2% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **668** (0.518 g, 22%) como un sólido amarillo: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.04 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.84 (d, 1H).

Paso B:

Una mezcla de **668** (0.192 g, 0.80 mmol), **665** (0.188 g, 0.82 mmol), y carbonato de potasio (0.498 g, 3.6 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando 35-40% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **667** (0.069 g, 22%) como un sólido amarillo: MS(ES+)*m/z* 388 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.75 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H); 7.23-7.21 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

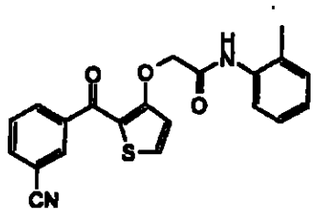
Ejemplo 272:



669

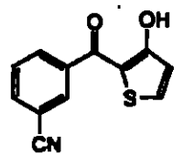
Una mezcla de **668** (0.192 g, 0.80 mmol), **470** (0.252 g, 0.82 mmol), y carbonato de potasio (0.498 g, 3.6 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 0.272 g de material crudo. La purificación por cromatografía instantánea usando 35-50% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **669** como un sólido amarillo (0.103 g, 28%): MS(ES+) *m/z* 467 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.47 (br s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.26 (br s, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 273:



670

Paso A:



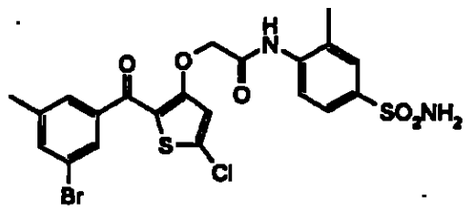
671

Una mezcla de 3-metoxitiofeno (1.14 g, 10 mmol), cloruro de aluminio (2.78 g, 20.8 mmol), y **284** (10 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se calentó a reflujo por 24 h, luego se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo y se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después de lo cual la capa acuosa se separó y se extrajo con 35 ml de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2.239 g de aceite café. La purificación por cromatografía instantánea usando 5% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **671** (0.195 g, 9%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 6.86 (d, 1H).

Paso B:

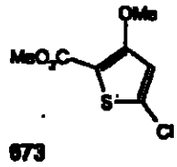
Una mezcla de **671** (0.164 g, 0.72 mmol), **665** (0.168 g, 0.74 mmol), y carbonato de potasio (0.448 g, 3.24 mmol) en 12 ml de acetona se calentó a reflujo por 1.5 h, luego se agitó a temperatura ambiente por unas 5.5 h adicionales. Puesto que la mezcla de reacción se secó durante la noche, se agregaron otros 10 ml de acetona, y la mezcla se calentó a reflujo por 6 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en 50 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 35 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 1.251 g de aceite café. La purificación por cromatografía instantánea usando 30-40% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **670** como un sólido amarillo (0.033 g, 12%): MS(ES+) *m/z* 337 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

Ejemplo 274:



672

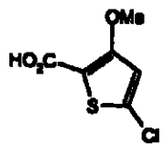
Paso A:



673

(Referencia: Synthesis, 1984, 847). El cloruro de sulfonilo (2 ml, 25.5 mmol) se agregó a una mezcla agitada de 3-metoxi-2-tiofencarboxilato de metilo (Avocado, 4 g, 23.2 mmol) en $CHCl_3$ (40 ml). La mezcla de reacción se agitó suavemente por 4-6 h después de lo cual se concentró. El concentrado se disolvió en AcOH glacial y el gas de HCl se burbujeó. La mezcla resultante se dejo reposar por 48 h. Seguido de la extracción del solvente y cromatografía de columna instantánea sobre sílice con CH_2Cl_2, **673** (2.8 g, 58%) se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.7 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.3 (s, 1H).

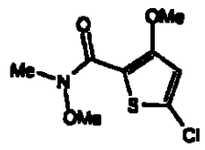
Paso B:



674

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III, **673** (1 g, 4.8 mmol), dihidrato de hidróxido de litio (1 g), EtOAc (10 ml), y agua (10 ml). Siguiendo la elaboración, **674** (0.59 g, 64%) se obtuvo como un sólido café claro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.9 (s, 3H), 7.2 (s, 1H), 12.6 (br s, 1H).

Paso C:

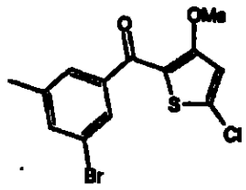


675

A una solución de **674** (0.59 g, 3.1 mmol) en THF (10 ml) se le agregó carbonil diimidazol (0.5 g, 3.1 mmol), cloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0.45 g, 4.65 mmol), y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente bajo argón por 24 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc, y ésta se lavó con agua. Después del secado ($MgSO_4$) y la remoción del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar **675** (0.36 g, 49%) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.1 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.2 (s, 1H).

Paso D:

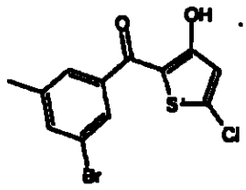


676

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general VIII **675** (0.36 g, 1.5 mmol), 3,5-dibromotolueno (Avocado, 0.34 g, 1.4 mmol), y n-butillitio (1.1 ml, 1.5 mmol de solución de hexano 1.4 M) en éter. Siguiendo la elaboración y la cromatografía de columna instantánea sobre sílice con CH_2Cl_2, **676** (0.3 g, 58%) se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.3 (s,

3H), 3.8 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

Paso E:



677

Se agregaron de acuerdo con el procedimiento general IX **676** (0.3 g, 0.9 mmol), tribromuro de boro (1.7 ml, 1.7 mmol), y CH_2Cl_2 (10 ml). Se obtuvo como un sólido **677** (0.26 g, 87%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.3 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 11.6 (s, 1H).

Paso F:

Una mezcla de **677** (0.26 g, 0.8 mmol), **470** (0.24 g, 0.8 mmol), y carbonato de potasio (0.6 g, 4 mmol) en DMF (10 ml) se agitó por 12 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la cual a su vez se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc

se lavó adicionalmente con agua, salmuera y se secó ($MgSO_4$). Después de que el solvente se removió, el producto crudo se sometió a cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con 5% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar un **672** impuro, el cual se recristalizó a partir de EtOAc. Se obtuvo **672** (0.016 g, 4%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.2 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5-7.8 (m, 7H), 9.4 (s, 1H).

Ejemplo 275

Inhibición de la Replicación Vírica

Ensayo con Células I.HeLa

El ensayo con células HeLa se realizó de acuerdo con la modificación 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.

A. Procedimiento Experimental

Crecimiento y Mantenimiento de la línea celular de CD4-VIH LRT-β-gal HeLa.

Las células HeLa-CD4-LRT-β-gal se obtuvieron a partir del Programa de Reactivo de Búsqueda 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 alcanzó 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 mutagénesis dirigidas al sitio. Los remplazos 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. Construcción 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 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 cotransfectaron con el plásmido de RT mutante digerido por EcoRI/HindIII y ADN VIH-$1_{HXB2ART}$ 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 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 ensayó o probó como se describe en la sección 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 húmedo con 5% de CO_2 a 37°C. El siguiente día, 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 húmedo 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 adsorción del virus. Los compuestos se titularon robóticamente en una manera de etapas o pasos cinco veces de 2.7 µM (2µM final) 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 más 0.135% de DMSO (0.1% final). 100 µl del compuesto titulado se removieron de cada cavidad de la placa de titulación y se agregó a la placa de adsorción del virus. Las placas se colocaron en un incubador húmedo 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 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 sección 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

La concentración 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 inhibición 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 límite 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.

777

Los resultados en la Tabla 1 se reportan como rangos de valores de IC_{50} representativos.

II. Ensayo con Células MT4

A. Procedimiento Experimental

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 células MT4 exponencialmente cultivadas se recolectaron y centrifugaron a 1000 rpm por 10 min en un centrífuga 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 adición 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% húmedo. Después de 1 hr de incubación las suspensiones de 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 días. 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 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

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 células 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, 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 antivírica del compuesto, los resultados de las cavidades que contienen varias concentraciones del compuesto y se compararon las células infectadas al promedio de células no infectadas o infectadas sin el tratamiento con el compuesto.

El porcentaje de inhibición del virus se determina por la siguiente fórmula:

Porcentaje de inhibición 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. 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 I se expresan como rangos de IC_{50} representativos.

Tabla 1

Compuesto número	Tipo de Virus	Rango IC50(nM)*	Ensayo
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/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
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
	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/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
5		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	C	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		Y188C	A	HeLa
	491	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	B	HeLa
10		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
15		Y181C	A	HeLa
	564	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
20		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	587	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
25				

		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	475	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	478	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	A	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	498	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4

		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	593	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	483	HIV-1	B	MT4
		NEV-R	A	MT4
		K103N	C	HeLa
		V106A/Y181C	C	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		WTRVA	B	HeLa
		Y181C	C	HeLa
	637	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa

		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	503	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
		K103N/G190A	A	HeLa
		K103N/P225H	A	HeLa
		K103N/V108I	A	HeLa
		K103N/Y181C	A	HeLa
		L100I	A	HeLa
		P225H	A	HeLa
		P236L	A	HeLa
		V106A/Y181C	A	HeLa
		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	A	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	601	HIV-1	A	MT4
		NEV-R	A	MT4
		K103N	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
		V106A	A	HeLa

*A indica un IC_{50} de 10nM o menos

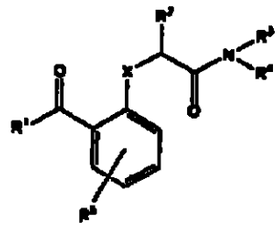
B indica un IC_{50} entre 11nM y 100nM

C indica un IC_{50} entre 101nM y 1,000nM

D indica un IC_{50} entre 1,000nM y 3,000nM

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 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, alcoxi, 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 halógeno, 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^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, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, 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, heterocicloC$_{1-8}$alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 hidrógeno o hidroxi;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consisté de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC_{1-8}alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

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 X es N; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^5 es halógeno; R^4 no puede ser heterociclo substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

(b) cuando X es C; 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 halógeno, hidroxi, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxi; entonces R^1 no puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi, o C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo; y

(c) cuando X es C; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-NO_2$; R^5 es hidrógeno, $-NO_2$ o NH_2, entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación I, caracterizado porque X es O; R^1 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, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$; 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 $-SR^{10}N(R^{10})_2$, $S(O)_2NR^8R^9$; 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, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 y heterocicloC_{1-8}alquilo; 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 $-SO_2NR^8R^9$; R^5

es halógeno o $-NO_2$; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque 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, y -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 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; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

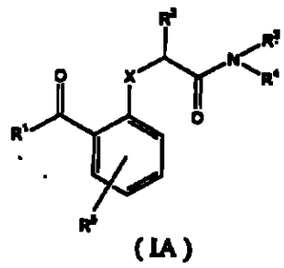
4. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es O; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede ser substituido opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono, $-CF_3$, -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 y $S(O)_2NR^8R^9$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituidos con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque 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 hidrógeno; 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 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 de los mismos, siempre que cuando X sea C; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$; y R^5 es halógeno, entonces R^1 no puede ser arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituido con alcoxi.

6. Un compuesto de la fórmula (IA):



(IA)

caracterizado porque:

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, alcoxi, 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;

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;

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, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8

átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC_{1-8}alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

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 X es C; 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 halógeno, hidroxi, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R^5 es halógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxi; entonces R^1 no puede ser alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo; y

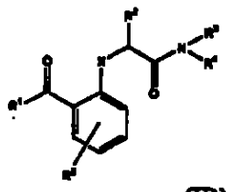
(b) cuando X es C; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo, o $-NO_2$; R^5 es hidrógeno, $-NO_2$, o NH_2,

entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi.

7. Un compuesto de la fórmula (IA) de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque 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 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 halógeno; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de los compuestos de la fórmula (1B)



(IB)

caracterizado porque :

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, alcoxi, 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;

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,

807

halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, $-SR^{10}N(R^{10})_2$, y $-S(O)_2NR^8R^9$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que

consiste de oxo, hidroxi, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; heterociclo opcionalmente substituido con heterocicloC$_{1-8}$alquilo; o arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi;

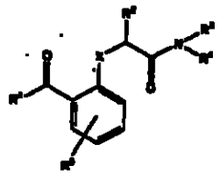
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que cuando X sea N; R^1 sea arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno; R^2 y R^3 sean hidrógeno; R^5 sea halógeno; R^4 no pueda ser heterociclo substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

9. Un compuesto de la fórmula (IB) de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque X es O; R^1 es alquilo 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; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

809

10. Un compuesto de la fórmula (IC)



(IC)

caracterizado porque:

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 átomos de carbono, halógeno, -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, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$,

$-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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^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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, y heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo y alqùilo de 1 a 8 átomos de carbono;

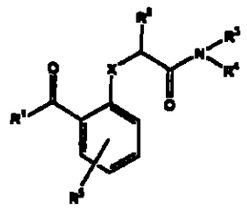
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismos.

812

11. Un compuesto de la fórmula (IC) de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque 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; o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula (ID):



(ID)

caracterizado porque:

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 átomos de carbono, halógeno, -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 oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, 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 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^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, 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;

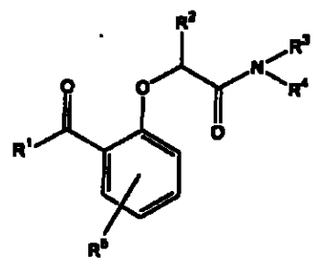
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la fórmula (ID) de conformidad con la reivindicación 12. caracterizado porque X es O; R^1 es heterociclo; R^2 y R^3 son hidrógeno; R^4 es heterociclo; y R^5 es halógeno; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 8, 10, ó 12, caracterizado porque X es O.

15. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

caracterizado porque:

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, alcoxi, 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 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 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 R^1 sea arilo de 6 a 14 átomos de carbono no substituido, entonces R^3R^4 esté substituido.

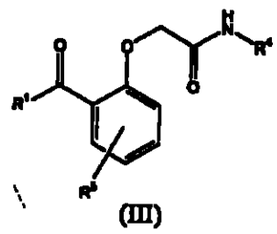
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque 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.

17. Un compuesto de la fórmula (III):



(III)

caracterizado porque:

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, alcoxi, 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 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 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, heterocicloC$_{1-8}$alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, $OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-8}alquilo, y cicloalquiló de 3 a 6 átomos de carbono; o $-C(O)NH_2$;

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, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8R^9$ 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 posición para, y

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

18. Un compuesto de la fórmula (III) de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque 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, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$; 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 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 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.

19. Un compuesto de la fórmula (III) de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque 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^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 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.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, 17, 18, ó 19, caracterizado porque

R^1 es fenilo el cual se substituye en la posición *meta* 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, alcoxi, 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^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

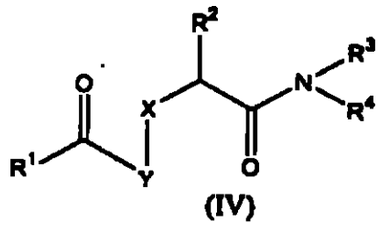
R^4 es fenilo substituido en la posición *orto* con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y substituido en la posición *para* con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo 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}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$,

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^5 es un substituyente en la posición *para* con relación a X y se selecciona del grupo que consiste de 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;

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)$_2$NR^{8}R^9, -NR^{8}R^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; o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

caracterizado porque:

X es C, O, o N;

Y es heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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;

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 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, 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 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 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, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NSO_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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;

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 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, $-SO_2NR^8R^9$, 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.

22. Un compuesto de la fórmula (IV) de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque Y es un heterociclo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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 más preferidos de la fórmula (IV) son compuestos en donde X es O. Los compuestos más preferidos de la fórmula (IV) son aquellos en donde X es O y Y es un heterociclo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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.

23. Un compuesto caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de:

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;

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;

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;

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;

2-[2-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxi]-N-fenilacetamida;

2-[4-cloro-2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenoxi]-N-fenilacetamida;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-4-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-cianobenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-etilbenzoil)fenoxi]acetamida;

Clorhidrato de 2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]-N-{4-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(6-ciano-2-piridinil)carbonil]fenoxi}acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-2-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[3-ciano-5-(trifluorometil)benzoil]fenoxi}acetamida;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. un compuesto caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste del número de compuesto 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, 491, 564, 587, 475, 478, 498, 593, 483, 637, 503, 601, 658 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. Un compuesto caracterizado porque se selecciona 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;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-fluorobenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-4-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-cianobenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-etilbenzoil)fenoxi]acetamida;

clorhidrato de 2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]-N-{4-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3-cloro-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

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

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-{4-cloro-2-[(6-ciano-2-piridinil)carbonil]fenoxi}acetamida;

N-[6-(aminosulfonil)-2-metil-3-piridinil]-2-[4-cloro-2-(3-ciano-5-metilbenzoil)fenoxi]acetamida;

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-cloro-2-(3,5-dicianobenzoil)fenoxi]acetamida;
y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, 17, 18, ó 19, caracterizado porque R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido en la posición meta, de manera particular 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, de manera particular metilo.

27. Un método de tratamiento de una infección vírica en un mamífero caracterizado porque comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad antivíricamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la infección vírica es una infección por VIH.

29. Un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

30. Un método para prevenir la infección por VIH, o tratar la infección por VIH, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

31. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH.

32. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica.

33. El uso de conformidad con la reivindicación 32, en donde la infección vírica es una infección por VIH.

34. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

35. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de una tableta o cápsula.

36. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de un líquido.

37. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 26, para su uso como un medicamento.

Se retiraron los folios 859 y 860 correspondientes a la tarjeta para el archivo temático y a la tarjeta para el archivo de propietario.

Cod 202010
Nov 15/00

853
854

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD: 00-65946

(51) INT. CL.: A61K 31/165

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 01-09-00

(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

(30) PRIORIDAD: 57

(31) No. DE SOLICITUD: 9920872.0

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 04-09-99

(72) INVENTOR/ES: Clarence Webster Andrews III, Joseph Howing Chan, George Andrew Freeman, Pascal Maurice Charles Pianetti, Karen Rene Romines y Jeffrey H. Tidwell.

(33) PAÍS: GB

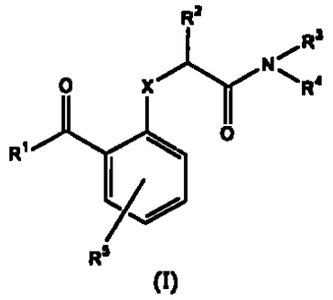
(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: " BENZOFENONAS COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 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 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, alcoxi, 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 halógeno, 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^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, $-OR^{11}$, $-S(O)_2NR^8R^9$, 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, heterocicloC_{1-8}alquilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 hidrógeno o hidroxi;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consisté de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de carbono, heterociclo, heterocicloC_1-$_8$alquilo, C_3-$_6$cicloalquilC_1-$_8$alquilo, 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, hidroxi, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NCONH_2$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más

arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi, o C_{6-14}arilC_{2-6}alquenilo; y

(c) cuando X es C; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-NO_2$; R^5 es hidrógeno, $-NO_2$ o NH_2, entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi.

861
860

III.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante (1) [✓]
- Nombre e identificación del Inventor (1) [✓]
- Título o nombre de la Invención (1) [✓]
- Descripción (6) [✓]
- Reivindicaciones (790) [✓]
- Resumen (5) [✓]
- Comprobante de Pago (2) [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02865946 02C20220 Folios: 860
Fecha (RED): 2002-09-01 16:21:33
Tramite 91699 00 DISTRIB/ 411 PRESENTAC CREACIONES
Dependencia

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

861

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-65946

Fecha: 5 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992, del folio 68007 al folio 68011 del libro de Protocolo Nº 224, obra el poder Nº 13957 conferido por GLAXO GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex - GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado_____.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65946
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [ ] NO [x*] NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] NO [ ] EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] NO [x] NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] NO [x] NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.
*** Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:
SI [ ] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 5 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-6594/6

Concepto Técnico no 1848 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/165

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [ ] NO [X]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones.
SI [X] NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 16/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

865
864

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA.

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1878

EXPEDIENTE Nº 0-65946 IPC A61K 31/165

Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse, ya que en el se establece: "benzofenonas como inhibidores de la transcriptasa", pero los compuestos de la invención no corresponden necesariamente a la estructura de la benzofenona. Por este motivo, se debe establecer en forma adecuada el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención, para que el título cumpla con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud (incluyendo el capítulo reivindicatorio), ya que las estructuras aparecen con radicales, letras y/o números que no son nítidos y por lo tanto se prestan para confusión. Por este motivo, debe anexarse nuevo texto de la solicitud y nuevo capítulo reivindicatorio con las figuras corregidas.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 8, ya que no es claro lo que se desea indicar cuando se establece: "Un compuesto de los compuestos de la fórmula (1B)".

Debe tenerse en cuenta que con el fin de que pueda observarse claramente el requisito de unidad de invención en el capítulo reivindicatorio, es necesario que las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 17, 21, 23, 24 y 25.

Debe tenerse en cuenta que en el capítulo reivindicatorio no debe hacerse referencia al capítulo descriptivo: por este motivo, en la reivindicación 24 debe especificarse claramente los compuestos que se desean proteger.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir el título se debe anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 16 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

865

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-66369

AUTO 3152

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 NOV 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 23 NOV 2000 **notificado por anotación en estado de esta misma fecha.**

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia