1635

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00065946 02308683 Folios 854
Fecha (AMD) 2001-02-14 17 08 .3
Tramite 892 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REGISTRO
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Re P1 -**GLAXO GROUP LIMITED** -Solicitud de Patente de Invencion para **"DERIVADOS DE ARIL CETONA COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA" -Clase A 61** -Expediente numero 00-065 946

1 Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 23 de Noviembre de 2000 y a mi memorial de plazo de 3 de Enero de 2001

2 Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que debidamente autorizado por mi representado, modifico el titulo de la solicitud con el objeto de dar cumplimiento a las exigencias del señor Examinador, para que quede como sigue

"DERIVADOS DE ARIL CETONA COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA"

3 Adicionalmente declaro a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante **excluyo** de la presente solicitud las reivindicaciones 21 22 y 24

En relacion con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual "**Debe tenerse en cuenta que con el fin de que pueda observarse claramente el requisito de unidad invencion en el capitulo reivindicatorio, es necesario que las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 17, 21, 23, 24 y 25**" atentamente me permito manifestar que no es claro cual es el requerimiento del señor Examinador en esta objecion en particular

Al parecer dicha objeción se encuentra incompleta No obstante con el fin de aclarar al señor Examinador que las reivindicaciones citadas mantienen el concepto de unidad inventiva se han modificado las reivindicaciones 6, 8 10, 12 15 17 23 y 25 **con el fin de hacerlas dependientes de la reivindicacion** principal 1 Con dicha

modificación, es clara la relación que **existe entre el objeto de las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 17, 23 y 25 y el objeto de la reivindicación 1.** Dicha relación, por consiguiente, se encuentra amparada bajo el Artículo 25 de la Decisión 486, de acuerdo con el cual "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o **un grupo de invenciones relacionadas entre sí**, de manera que conformen un único concepto inventivo"

Con respecto a la reivindicación 21 objetada, me permito manifestar que se ha eliminado dicha reivindicación 21 junto con la reivindicación 22 que depende de ella De igual manera se ha eliminado la reivindicación 24 objetada

Teniendo en cuenta las anteriores modificaciones, muy comedidamente se solicita al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 17, 23 y 25 como han sido modificadas

5 Anexas me permito presentar a usted

(1) Nuevo Resúmen, Objeto y Finalidad de la Invención, **el cual reemplaza el originalmente presentado,** en el cual se ha modificado el título de la solicitud,

(2) Nuevo texto de la descripción y las reivindicaciones, **que reemplaza el originalmente presentado,** en el cual

(a) Se ha modificado el título de la solicitud como anteriormente se explicó,

(b) Se presenta nuevamente todo el texto de la descripción y reivindicaciones con el fin de mejorar la nitidez de las estructuras objetadas por el señor Examinador;

(c) Se ha modificado la reivindicación 8, con el fin de reemplazar la expresión "un compuesto de los compuestos de la fórmula (IB) "

por la expresión "un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, representado por la fórmula (1B) " Con dicha modificación se aclara al señor Examinador el objeto de dicha reivindicación 8, como así lo ha solicitado

(d) Se ha eliminado las reivindicaciones 21, 22 y 24

(e) De conformidad con lo anterior, se han renumerado las reivindicaciones 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 y 37 como nuevas reivindicaciones 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 31, 32, 33, y 34, junto con sus dependencias

(f) Se han modificado las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 17, 23 y 25 (nuevas reivindicaciones 21 y 22 renumeradas) con el fin de hacerlas dependientes de la reivindicación 1, como anteriormente se explicó

(3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial,

(4) Nuevo extacto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado,** el cual incluye el nuevo título de la solicitud,

(5) Recibo número expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de tramitación correspondiente a las modificaciones hechas a la presente solicitud

6 Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud británica número 9920892 0 de 4 de Septiembre de 1999, junto con la traducción correspondiente a las reivindicaciones y legalizaciones, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 29 de Noviembre de 2000

7 Finalmente, en relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que 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"**, atentamente me permito aclarar a usted que el documento que se encuentra protocolizado bajo el número 13 957, en ese Despacho, con el cual obro en el presente caso, tal como lo informé en el memorial de solicitud, es **un documento de Representación Legal** mediante el cual la sociedad GLAXO GROUP LIMITED, organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y con domicilio en Greenford, Middlesex Gran Bretaña, nombró a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA y/o al suscrito como **sus Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial**, en desarrollo del mandato legal contenido en el Artículo 543 del Código de Comercio

Dicho Artículo establece

> "Artículo 543 **Solicitantes de Patentes que residan fuera del país -** En caso de que el solicitante resida fuera del país, designará un representante en Bogotá con facultades de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales"

Teniendo en cuenta que en virtud de la disposición transcrita, los solicitantes extranjeros tienen la obligación de designar un representante en Bogotá, a continuación se establece en forma somera qué caracteriza dicha representación

Existen dos clases de representación, a saber, la contractual y la legal La representación que nos ocupa es una Representación Legal, por cuanto que **surge por Ministerio de la Ley** y no en razón de la voluntad del representado

En el acto de designación de Representante Legal por parte de una sociedad, no se hace cosa distinta de elegir a la persona que debe cumplir con una función derivada de la existencia misma de la sociedad Esta Representación está instituida para proteger un patrimonio, en este caso el de una sociedad sin domicilio en Colombia, es de orden público y no es susceptible de delegación o cambio por convenciones entre particulares

Por el contrario, en la constitución de mandatario, ya sea con o sin representación, ha de concurrir la voluntad de las partes en un contrato por el cual una de ellas se obliga a celebrar o ejecutar uno o más actos, bajo las instrucciones de quien lo confiere y a su nombre

Es importante además aclarar que la calidad de Representante Legal es diferente de la calidad de Apoderado Como dice al respecto el doctrinante **José Ignacio Narváez García**, en su tratado "Teoría General de las Sociedades", Ediciones Doctrina y Ley, Bogotá, 1996, página 294, "La esencia de la función representativa de la persona jurídica es la de poner en juego su voluntad frente a terceros Por ello su naturaleza se explica en que el representante está dotado de poderes que emanan en primer lugar de la ley, y en segundo término de los estatutos (ley suprema de los miembros o asociados y carta fundamental del ente asociativo), y no de fuente distinta Esto no es óbice para que la persona jurídica eventualmente se valga de los servicios de apoderados a quienes confiere de conformidad con sus estatutos y dentro del ámbito permitido en la ley, poderes representativos Esos apoderamientos esporádicos son **especiales**, como cuando se encarga a un abogado de determinada gestión judicial, administrativa o policiva, o son **generales**, verbigracia cuando el representante legal celebra el contrato de preposición De manera que en toda persona jurídica suelen concurrir la **representación legal** –que surge de las reglas del derecho demarcadoras del modo de actuar del ente– y la **representación voluntaria** cuando confiere a una persona la facultad de expresar su voluntad frente a terceros y recibir de éstos manifestaciones de voluntad, en ambos casos con efecto directo hacia la representada"

Visto lo anterior, es claro que para el caso en particular no es posible hacer una "sustitución del poder" como así lo requiere ese Despacho, debido a que la calidad de Representante Legal con la que obro, es **insustituible**, toda vez que **es una calidad que emana de la ley y de los estatutos legales** y ella estará siempre en cabeza de las personas designadas por la sociedad para tal fin Por consiguiente, los Representantes Legales pueden actuar individualmente, en cualquier tiempo, sin que se requiera una sustitución de poder

Cuando son varias personas las designadas como Representantes Legales cualquiera de ellas puede, en cualquier momento, reemplazar a quien estaba ejerciendo la representación dentro de determinada actuación, ante sus faltas temporales o permanentes Así ocurre respecto de la Representación Legal general establecida para las sociedades segun la cual a pesar de que se hubieren designado primero y segundo

o tercer suplentes, cualquiera de ellos puede en todo momento, sin que medie acto alguno por parte de quien estaba actuando, entrar a representar a la respectiva sociedad

En cuanto a las facultades del Representante Legal de la sociedad que no tienen domicilio en Colombia y presentan solicitudes de patente, el Artículo 543 del Código de Comercio establece, de manera expresa, que el respectivo Representante Legal deberá tener facultades de "recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales" Los actos de representación pueden tener límites o abarcar de manera explícita facultades especiales En el caso en cuestión, establece el Artículo 543 del Código de Comercio que dicha representación debe incluir unas facultades especiales, la de recibir notificaciones y la de nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

No está la expresión "con facultades de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales" limitando la representación que la norma en cuestión exige, sino estableciendo de manera explícita que dicha representación no puede excluir tales facultades

Del tenor literal de la disposición citada no puede inferirse conclusión diferente, ya que si la ley hubiera querido que la representación en ella estatuida se limitase exclusivamente a recibir notificaciones y a nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, así lo habría dicho claramente en un texto que rezara "Designará un representante en Bogotá para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales" Esa es la fórmula aceptada en los documentos en que se quiere que el mandatario y/o representante sólo pueda realizar determinados actos jurídicos Si designo una persona "para representarme" y le agrego la frase "con facultades para", ello implica que dicha persona podrá representarme y que entre los actos de representación que podrá ejecutar están incluidos algunos especiales que para efectos de claridad se mencionan expresamente

Es una noción de carácter universal el que los Representantes Legales de las sociedades, encargados de ejercer su capacidad de obrar, pueden hacer cuanto no les esté vedado expresamente, siempre que no se contravenga el objeto social o los estatutos de la sociedad, sin que sea indispensable que todas sus atribuciones se encuentren enumeradas en el documento correspondiente De donde se sigue que la amplitud de los poderes del representante es la regla, al paso que la limitación es la excepción y que, por tanto, cuando la limitación no aparece de manera expresa, debe

aplicarse la regla Así lo ha establecido la Corte Suprema de Justicia (G J LXXVII, 845)

Es factible que el Representante Legal designado para atender en Bogotá los asuntos de propiedad industrial de una persona residente en el extranjero tenga simultáneamente la calidad de abogado inscrito tal como ocurre en el caso en cuestión En dicho evento no se requerirá la constitución de un tercero como mandatario para actuar a nombre de la sociedad correspondiente en materia de propiedad industrial El Representante Legal en tal caso tendrá la facultad de actuar personalmente, sin intermediario alguno Lógicamente, el Representante Legal podrá constituir un mandatario judicial o extrajudicial si lo considera conveniente pero no está obligado a hacerlo

La aplicación del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, fundamento jurídico en el cual se basa la petición de sustitución de ese Despacho, no tiene lugar en el presente caso, ya que como anteriormente se dijo, en este caso se trata de la Representación Legal consagrada en el Artículo 543 del Código de Comercio la cual tiene su propia regulación en dicho Código La inaplicabilidad de la norma transcrita en el campo de la Representación Legal de los peticionarios de patentes residentes en el extranjero se origina en el hecho de que cuando la persona designada de conformidad con el Artículo 543 del Código de Comercio actúa personalmente no lo hace en virtud de un contrato de mandato sino en su calidad de Representante Legal, no obstante el hecho de que naturalmente toda Representación Legal lleva implícito un apoderamiento, en el sentido de que ella envuelve el ejercicio de poderes que emanan de la ley para obrar a nombre de quien actúa

A *contrario sensu,* tal como ya se dijo un apoderado judicial o extrajudicial nombrado por un Representante Legal de la sociedad deberá sustituir sus poderes si no media prohibición al respecto para que alguien diferente de alguno de los Representantes Legales pueda continuar la actuación

En consecuencia, teniendo en cuenta el Artículo 543 del Código de Comercio, la naturaleza del documento de Representación Legal que obra en ese Despacho y las anteriores aclaraciones, queda claro que en el presente caso, la sociedad GLAXO GROUP LIMITED organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra, y domiciliada en Greenford, Middlesex, Gran Bretaña, es una **sociedad extranjera** la cual obra por medio de sus **Representantes Legales** en Bogotá

Por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho proceder a reconocer mi calidad de representante legal respecto de la sociedad GLAXO GROUP LIMITED en el presente caso, toda vez que se ha allegado a esa División el documento de Representación Legal necesario y se ha acreditado la existencia y representación de la sociedad dentro de los correspondientes términos legales (Artículo 14 y 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y Artículo 4 del Decreto 117 de 14 de Enero de 1994)

893

1642

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

Señor SuperIntendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 14 FEB. 2001

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(ron) personalmente

quien(es) exhibió(eron) la(s) C C. 17 159 681

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s), y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

JOSE ANTONIO LOREDA

C C No 17 159 681 de Bogotá

894

1643

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

① **SOLICITUD DE**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud

② **SOLICITANTE**	Nombre GLAXO GROUP LIMITED Sociedad organizada y existente bajo las leyes del Reino Unido de la Gran Bretaña Dirección Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue, Greenford Middlesex, UB6 ONN Reino Unido de la Gran Bretaña Teléfono 3 264270 Fax 2 126426 E-mail jlicco@lloredacamacho com co Domicilio Greenford, Middlesex UB6 ONN, Reino Unido de la Gran Bretaña	**IDENTIFICACION** C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número _____
③ **REPRESENTANTE APODERADO**	Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Teléfono 3 264270 Fax 2 126426 E-mail jlicco@lloredacamacho com co	**IDENTIFICACION** C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número 17 159 681 TP 10 784

④ **Número de expediente**
00-065 946

⑤ **Descripción de la corrección o modificación solicitada** en respuesta al primer auto de forma

⑥ **Comprobante de pago No** 8,961 **Fecha** 14 de Febrero, 2001

⑦ **Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes si fuere el caso
☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes cuando sean personas jurídicas

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA **FIRMA** _____

C C 17 159 681 T P 10 784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

~~895~~
1694

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 8 961
FECHA FEBRERO 14 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAG	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2495522	14/02/2001	3 705,680 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	73 440 00
		TOTAL : $	73 440 00

SON SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

10

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Nota
Se sacó folio. Corregidas
1646 tarjeta para índice temático
1647 tarjeta para índice de propietarios
1648 • Arle 6×6 adjunto a tarjeta de índice temático
• Quedan antes de publicación

Se sacó folio Extracto
1649 - 1654 publicado

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic gov co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

1645

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A

Item		Expediente No 065946	No de Folio
		No de unidades	1
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		

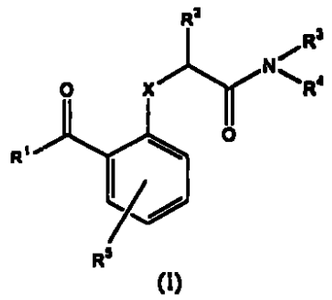
Observaciones Un sobre el no contiene ninguna información.

1655 905 1646

DERIVADOS DE ARIL CETONA COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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



(I)

tratamiento de infecciones por VIH

906 1647
1656

DERIVADOS DE ARIL CETONA COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

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 perdida de peso El VIH es un retrovirus, la conversión de su ARN a ADN se realiza a través de la accion de la enzima transcriptasa inversa Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa inhiben la replicacion del VIH en celulas infectadas Tales compuestos son utiles en la prevención o tratamiento de infeccion 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.

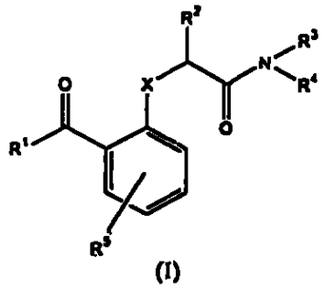
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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 farmaceuticamente 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

PA/a/1651
1660

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 mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 atomos 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

GH 1652
1661

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_{2-8}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 carbóno opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 atomos 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

214 1655
1669

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 atomos 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

9/5/1656
1665

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 mas substituyentes seleccionados del grupo que

918 1657
1666

consiste de alquilo de 1 a 8 át mos 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 farmaceuticamente 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 mas 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

PB 1659
1668

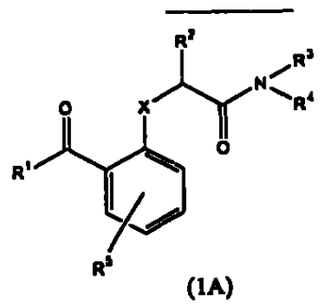
substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CF_3$, -CN, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono 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 atomos 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;

QPA 1660
1669

R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o mas 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 atomos de carbono substituido con alcoxi

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



(1A)

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

920 1661
1690

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

822/1663
1672

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

923 1664
1673

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, halogeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R^3 es hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con 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

924/1665
1674

(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

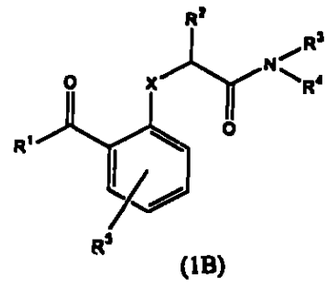
Los compuestos preferidos de la fórmula (IA) son compuestos en donde X es O

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

925 1666
1675

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 invencion se proporcionan compuestos de la formula (1B)



(1B)

en donde

X es C, O, o N,

R es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, 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,

927 1668
1677

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, 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,

980/1669
1678

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 atomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

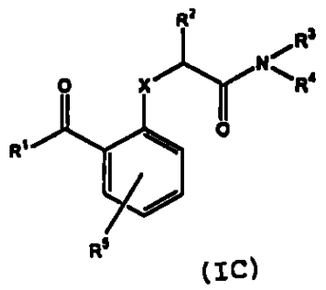
o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que cuando X sea N; R^1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^5 es halógeno, R^4 no puede ser heterociclo substituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

929 1670
1679

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

Los compuestos más preferidos de la formula (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 halogeno, $-CF_3$, y -CN R^2 es hidrogeno, R^3 es hidrogeno, R^4 es heterociclo, y R^5 es halógeno, o un derivado farmaceuticamente 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,

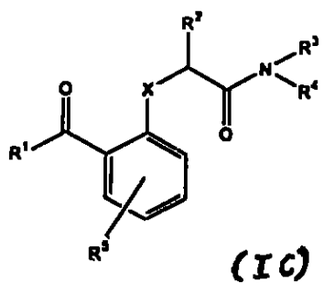
R es heterociclo opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste alquilo de 1 a 8 átomos

PP 1671
1680

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 hidrogeno, 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 mas 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, heterocicloalquiloC_{1-8}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ en donde n es 1, 2, ó 3, $-OR^{11}$, $-OR^{11}OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, heterocicloalqueniloC_{2-6}, heterociclo el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $C(O)OR^{11}$, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con uno o más substituyentes

932/1673
1672

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 atomos 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

933/1674
1683

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,

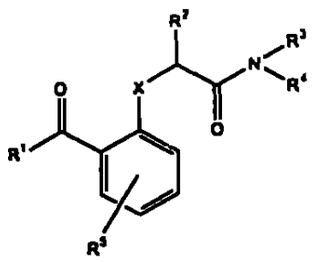
o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

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

934/1675
1689

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, halogeno, 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 nitrógen 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, 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,

925/1677
1676

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,

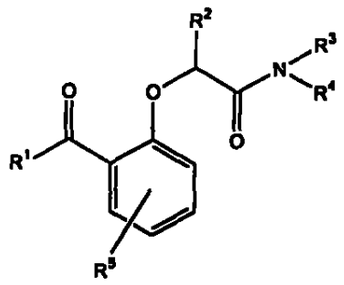
o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos

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)

927/1678
1687



(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 atomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de

978/1679
1688

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

1680

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 heterocíclo, 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,

AP/1681
1690

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$_1$-

9912-1683
1692

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

943/1684
1693

(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, $hidroxiC_{1-8}alquilo$, $-CN$, $-NO_2$,

94 1685
1694

$-C(O)NH_2$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}$, $-NC(O)R^{11}$, 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 formula (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 atomos 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, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$,

948/1686
1695

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,

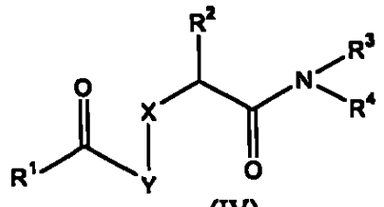
R^4 es fenilo substituido en la posición *orto* con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y substituido en la posición *para* con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo 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_{2-8}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 $-C(O)R^{11}$,

9A7 1688
1697

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,

948/1689
1698

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

95/1692
1701

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

95/1693
1707

farmacéuticamente aceptable de l s mismos. Los compuestos más preferıdos 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 consıste 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 derıvado farmacéuticamente aceptable de los mısmos

Los compuestos preferidos de la presente ınvencıón incluyen

2-[2-(1-benzotiofen-2-ilcarbonil)-4-clorofenoxı]-N-fenılacetamıda,

2-(2-benzoıl-4-clorofenoxi)-N-[4-(1H-imidazol-1-ıl)fenıl]acetamıda,

2-[4-cloro-2-(2-tıenilcarbonil)fenoxi]-N-[2-metıl-4-(1-oxo-lambda~4~,4-tiazinan-4-ıl)fenıl]acetamıda,

2-(2-benzoıl-4-clorofenoxı)-N-[4-(1H-1,2,4-trıazol-1-ıl)fenıl]acetamida,

953/1694
+103

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,

95/1695
1704

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;

953/1696
1705

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,

95/1697
4706

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,

957/1698
1907

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,

0589/1700
1709

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,

960 1701 1710

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,

961 1702 1741

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,

982/1703
1712

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,

963/1704
1713

N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]-2-[4-clor -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,

969/1710
4719

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 numero 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-

propoxı, ısopropoxı, n-butoxı, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxı y semejantes

El término "arilo" solo o en combinación con cualquıer otro término, se refiere a un radıcal aromático carbocıclico (tal como fenılo o naftılo) que contiene el número específico de átomos de carbono, preferıblemente desde 6-14 atomos de carbono, y en forma más preferida de 6-10 átomos de carbono Los ejemplos de radıcales arılo incluyen, pero no están lımitados a fenılo, naftılo, ındenılo, indanilo, azulenilo, fluorenılo, antracenılo y semejantes

El término "heterocıclo" o "heterocıclıco" como se usa aquí, se refıere a un anıllo heterocıclico, monocıclico, de 3- a 7-elementos o un anıllo heterocıclıco bicıclıco de 8 a 11 elementos el cual está ya sea saturado, parcıalmente saturado o ınsaturado, y el cual puede estar opcıonalmente benzofusionado sı es monocıclıco Cada heterocıclo consıste de uno o más átomos de carbono y desde uno a cuatro heteroátomos seleccıonados del grupo que consıste de N, O y S, y en donde los heteroátomos de nıtrógeno y azufre pueden ser opcıonalmente oxıdados, y que ıncluyen cualquier grupo

bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo de benceno El anillo heterocíclico se puede unir a cualquier carbono o heteroátomo el cual resulta en la creación de una estructura estable Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 elementos y heterociclos bicíclicos de 8-10 elementos Los ejemplos de tales grupos incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo,piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, 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 aqui 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

975/1716
1775

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 estan 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

926 1717
1726

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 facilmente 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,

977 1718
1727

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 anion 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)

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 atomos 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

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

987-1723
1732

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

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

964/1725
1734

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 excrecion renal tales como probenecid, inhibidores de nucleósido tales como dipiridamol, pentoxifilina, N-acetilcisteína (NAC),

48211726
1735

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

1727
1736

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

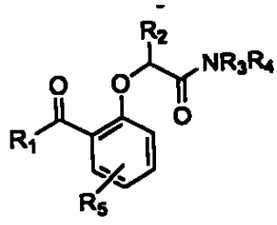
La presente invención incluye además el uso de un compuesto de conformidad con la invención, en la producción de un medicamento para la administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tales como aquellos definidos anteriormente

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

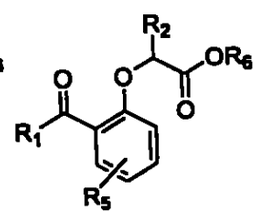
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas I-XXXIV representativos, los cuales se presentan posteriormente Los compuestos, los cuales se pueden preparar de acuerdo con estos esquemas, no se limitan por los compuestos contenidos en los esquemas o por cualesquiera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

particulares usados en los esquemas para propósitos de ilustracion

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



I



IV

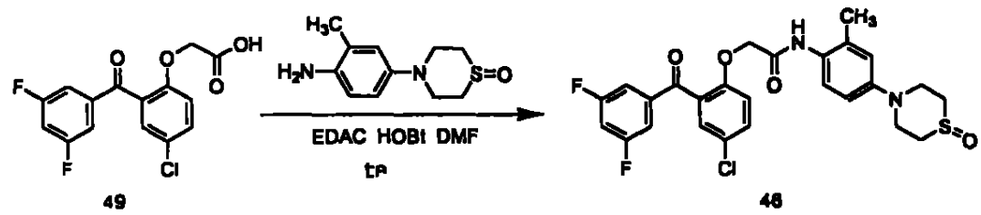


V

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IV se pueden hacer reaccionar con compuestos de la fórmula V en la presencia de un agente de deshidratación adecuado, tal como una carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida (DCC) por ejemplo, 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



49 46

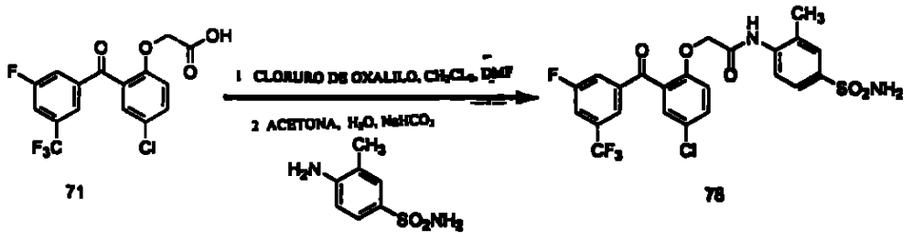
Alternativamente, los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2, y R_5 son como se definieron anteriormente, primero se pueden convertir al cloruro ácido correspondiente al cual se le permite entonces reaccionar con los compuestos de la fórmula V, en donde R_3 y R_4 son

989 L230
1739

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**

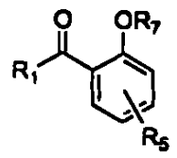
Esquema II



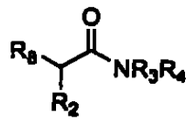
Finalmente, los compuestos de la fórmula I en la cual R_1 - R_5 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar fácilmente por la reacción de los compuestos de la fórmula VI,

991732

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

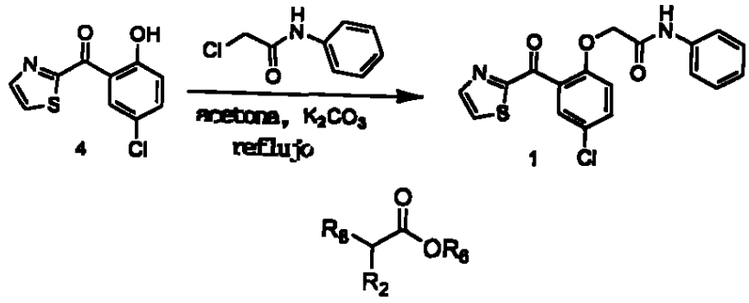


VII

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 Ademas, 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



VIII

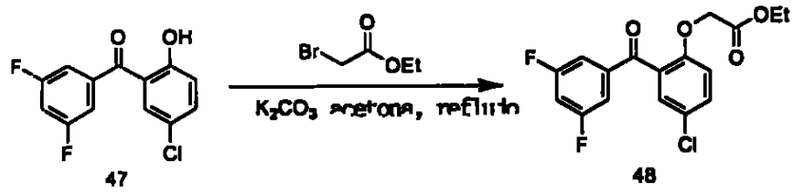
Los compuestos de la fórmula IV, en donde R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, se pueden preparar por la reacción de los compuestos de la fórmula VI, en donde R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente, y R_7 es hidrógeno, con aquellos de 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

993 1734 1743

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



47 48

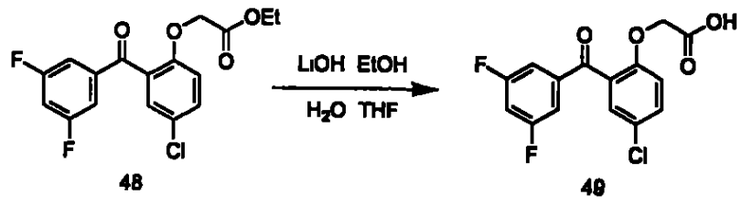
Los compuestos de la fórmula IV, en los cuales R_1, R_2 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_6 es hidrógeno, se pueden

994/1735
1799

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**

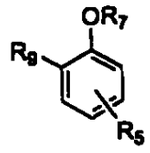
Esquema V



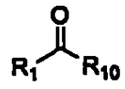
48 49

995/1736
1745

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



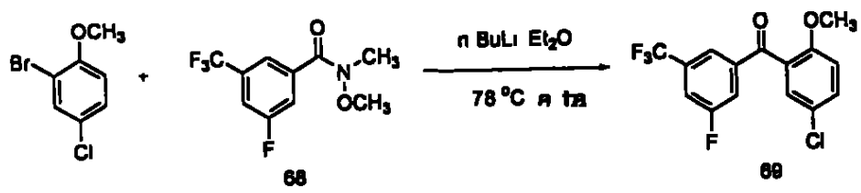
X

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

996/1737
1746

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



68 69

997738
1797

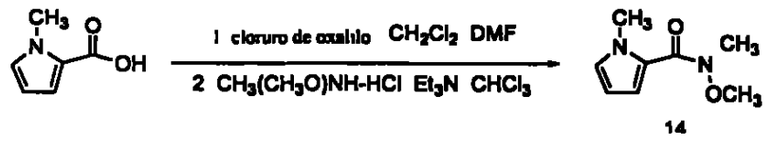
Los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió anteriormente, R_7 es metilo y R_9 es ya sea bromo o yodo, están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos de la literatura conocidos en la técnica

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

PB1739
1748

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-

999/1740
7749

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 etereo, aprótico

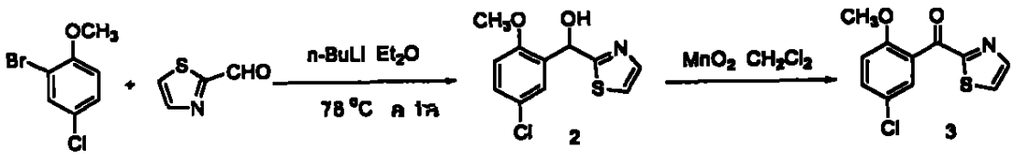
Alternativamente, los compuestos de la fórmula VI, en la cual R_1 y R_5 son como se definieron anteriormente y R_7 es metilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IX, en la cual R_5 es como se definió

1000 1741
1750

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

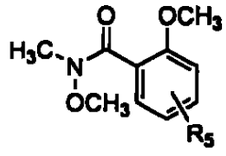
1002/1743
+752

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

1003 1744
P53

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-

1004/1745
1754

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,

1005 1746
1755
+955

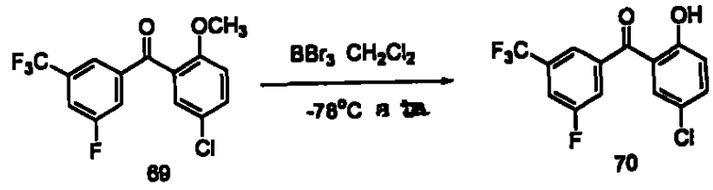
en la cual R_{11} es un haluro de magnesio, se puede realizar por los métodos de la literatura conocidos en la técnica Típicamente, a un compuesto de la fórmula XIII en la cual R_{11} es ya sea bromo o yodo, se le permite reaccionar con magnesio elemental, en un solvente etéreo aprótico

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 cuáles 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

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**

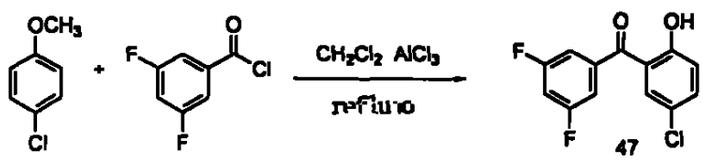
Esquema IX



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 químicamente compatibles con las condiciones de

reacción Estas reacciones, típicamente llamadas acilaciones de Friedel-Craft, se realizan en un solvente aprótico tal como nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, sulfolano, o en forma más preferida diclorometano, a temperaturas que varían desde 0°C a 150°C, preferiblemente 35-60°C Además, se requiere el uso de un compuesto el cual sea capaz de actuar como un ácido de Lewis, tal como cloruro de titanio (IV), cloruro de estaño (IV), o en forma 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

1008 1749
1758

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

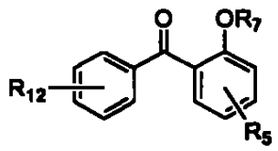
Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o

1009/1750
1759

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

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 metodos 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

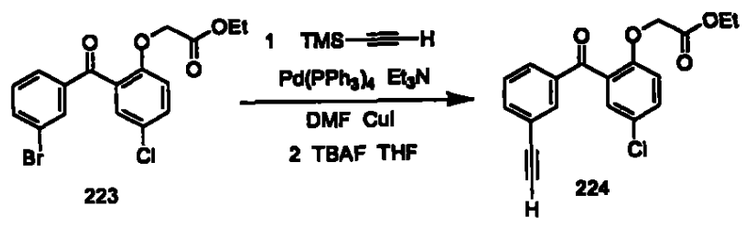
Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heterociclo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido con alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, substituido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

1017 1753
1762

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 intermediario Estos compuestos son más frecuentemente arsina de triarilo o derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina, o tri-orto-tolilfosfina

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**



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

1755
1764

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

1013/1756
1765

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

1016/257
1766

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

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

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

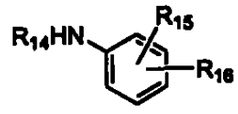
Los compuestos de la fórmula VI en la cual R_1 es como se definió anteriormente, R_7 es hidrógeno, éster carboxílico de metileno o metilo y R_5 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI en la cual R_5 es amino, por la reacción con agentes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

1769
1769

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

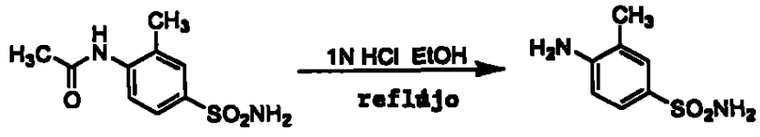
Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en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

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

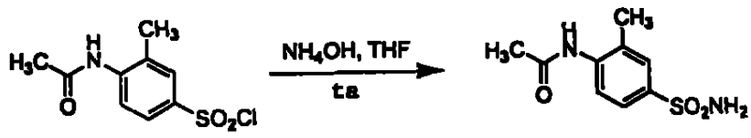


465 466

Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilo de 6 a 14 atomos 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

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**

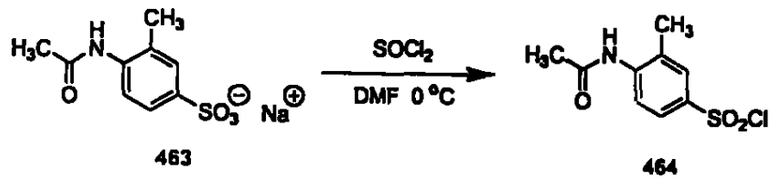
Esquema XIII



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 atomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2Cl$, se pueden

preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{16} es $-SO_3H$ o una sal del mismo, por la reacción con un agente capaz de convertir un ácido sulfónico o una sal del mismo a un cloruro de sulfonilo Entre los agentes que son capaces de afectar esta transformación 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

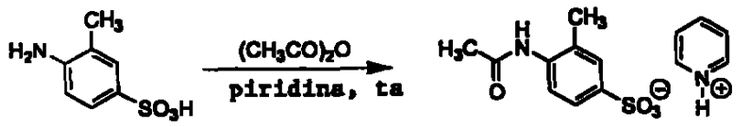


463 464

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 atomos de carbono, nitro, nitrilo,

trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_3H$ o una sal del mismo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, por la reacción con un agente capaz de proteger selectivamente el grupo amino Entre los reactivos que son capaces de afectar esta transformación están 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

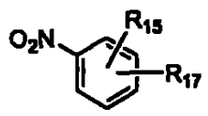


Los compuestos de la fórmula XV, en la cual R_{14} es hidrógeno, R_{15} es hidrógeno, halógeno,

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

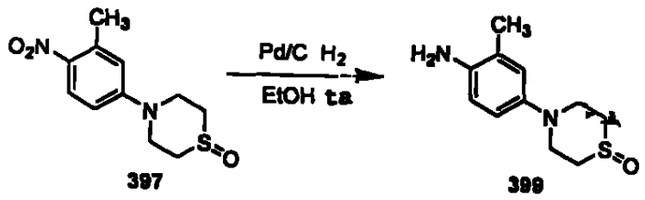
Los compuestos de la fórmula V en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es arilheterociclo de 6 a 14 atomos de carbono substituido con $-SO_2$, -S(O), o C(O), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi 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, niquel de Raney en combinación con gas nitrógeno, hierro en combinación con ácido clorhidrico, o cloruro de estaño(II) en combinación con ácido clorhidrico Estas reacciones tipicamente 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 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

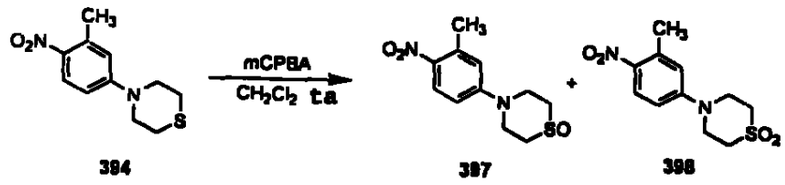
Esquema XVI



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos 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

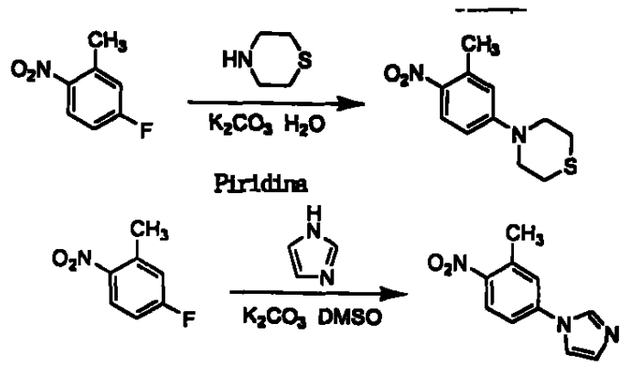


Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de

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

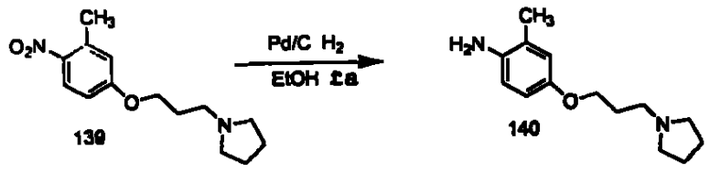


Los heterociclos deseados, tales como aquellos usados en los esquemas anteriores, están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar usando los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la técnica

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



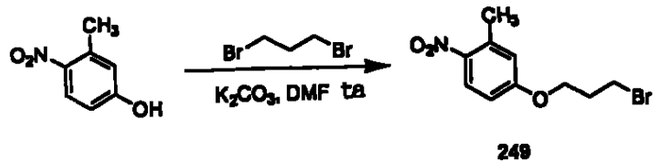
Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, o trifluorometilo, y R_{17} es $-OR_8$, en donde R_8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituido con alcóxido de 1 a 8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

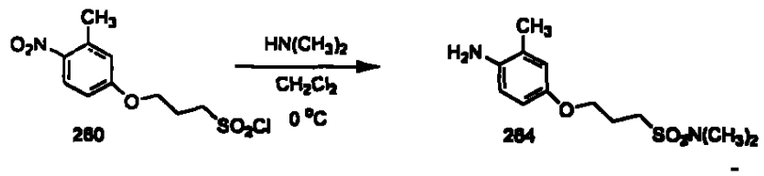


249

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 amoníaco o una

amina apropiada Estas reacciones típicamente se realizan en solventes apróticos tales como acetonitrilo o en forma más preferible diclorometano o cloroformo Por ejemplo, al cloruro de sulfonilo **260** (Esquema XXII) se le permite reaccionar con dimetilamina en diclorometano a 0°C para proporcionar la sulfonamida **264**

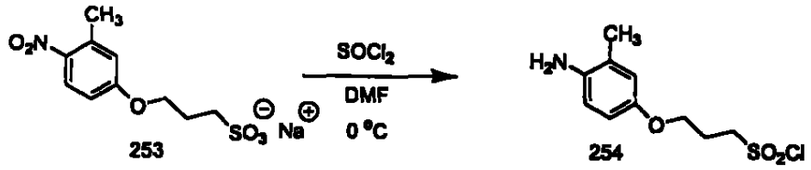
Esquema XXII



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 estan $POCl_3$, 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**

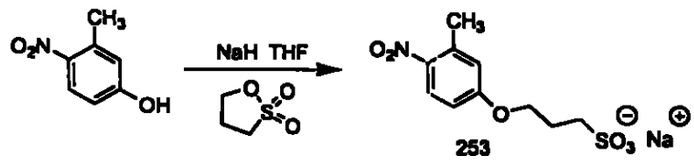
Esquema XXIII



Los compuestos de la fórmula XVI, en la cual R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 atomos 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

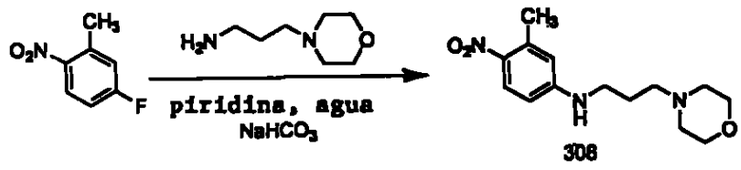


Las sultonas deseadas, tales como sultona de 1,3-propano, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por los métodos de la literatura familiares para aquellos expertos en la tecnica

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



308

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

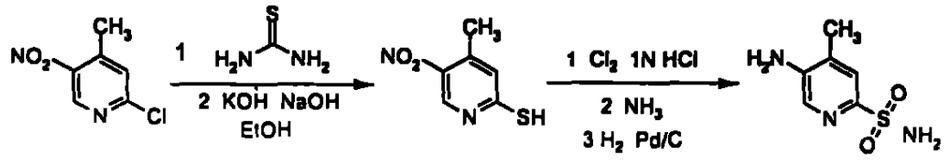
Los compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es un heterociclo

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 amoníaco o una solución de amoníaco 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

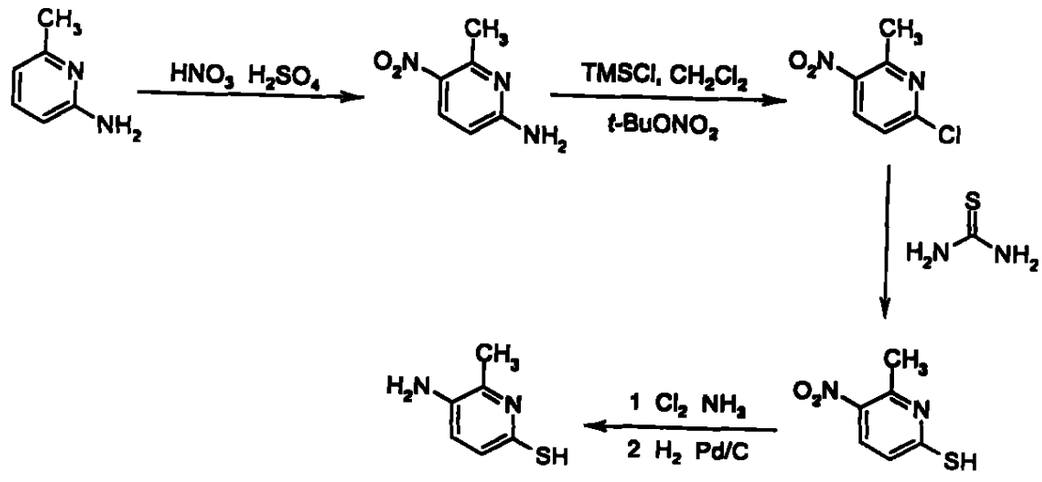


Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V), en la cual R_3 es hidrógeno y R_4 es heterociclo, piridina por ejemplo, substituido con $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por los métodos mostrados posteriormente o por métodos conocidos por aquellos expertos en la tecnica 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 sulfurico 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 amoníaco 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

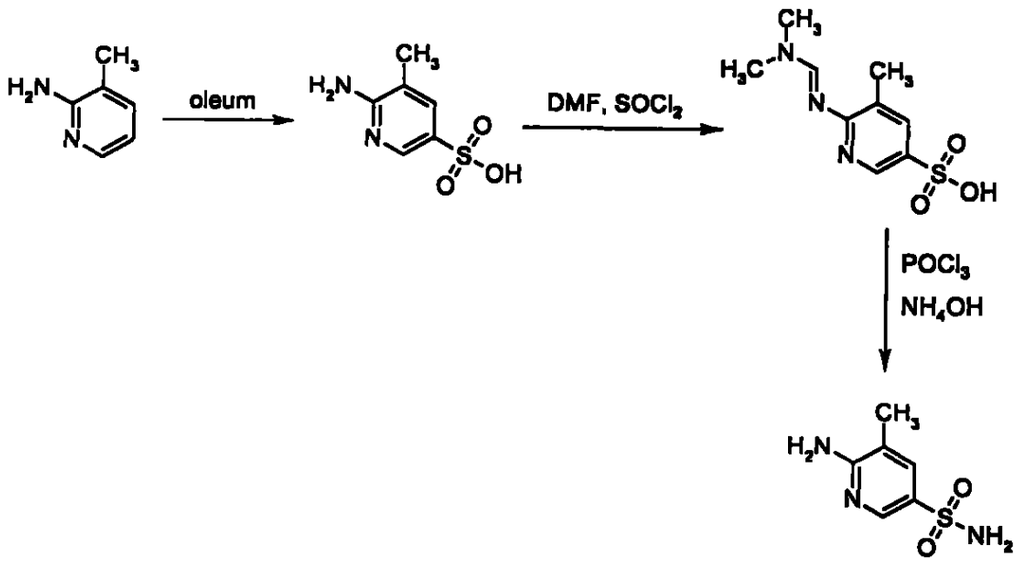
Esquema XXVII



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

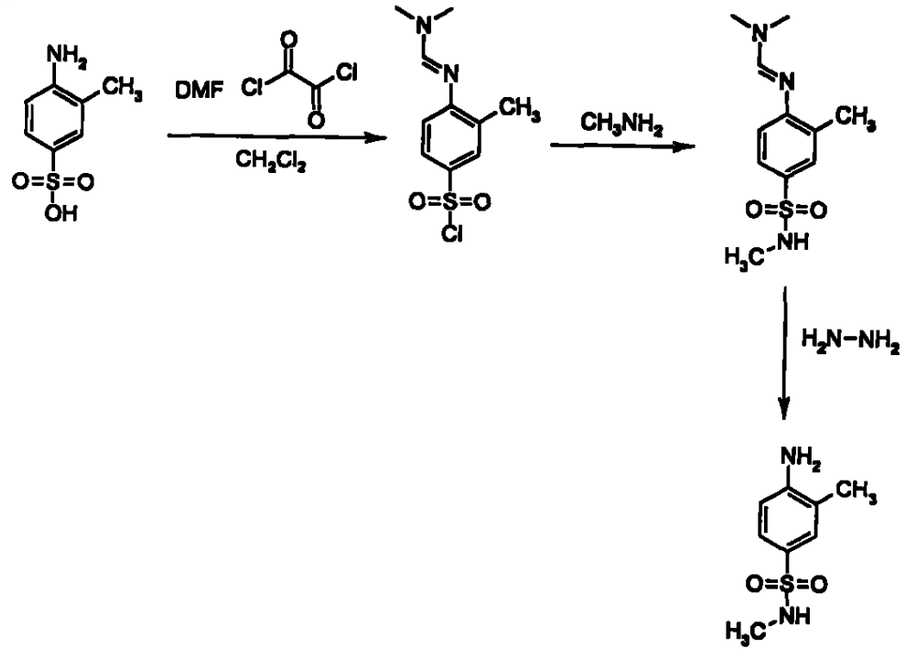
Esquema XXVIII



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

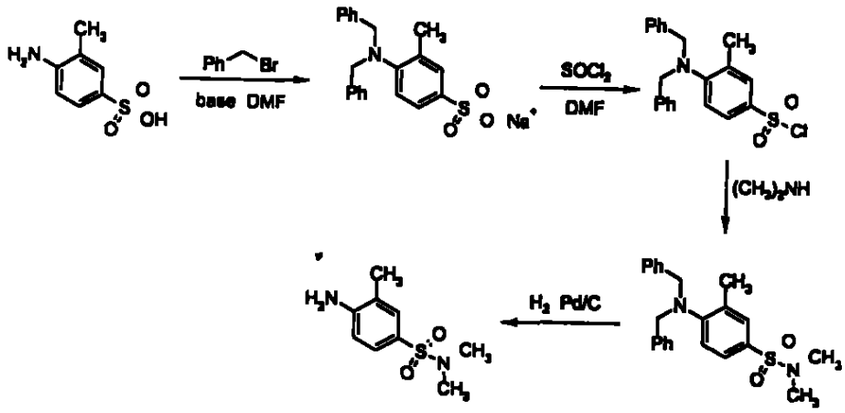


Alternativamente, los compuestos de la fórmula (XV), en donde R_{14} es hidrógeno, R_{15} es hidrógeno halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, nitrilo, trifluorometilo, y R_{16} es $-SO_2NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, 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

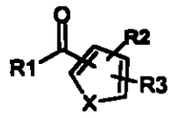
típicamente se realizan en un solvente aprótico, diclorometano por ejemplo, y a temperaturas desde 0°C a 75°C, preferiblemente 0°C Al cloruro de sulfonilo se le permite reaccionar con una amina apropiada para producir la sulfonamida deseada Por ejemplo, al cloruro de 4-(dibencilamino)-3-metilbencensulfonilo 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

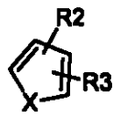


Los compuestos de la fórmula XVIII en donde R_2 es ya sea un grupo metoxi o hidroxi y R_1 y R_3 son como se definieron anteriormente, y X es un heteroátomo, preferiblemente oxígeno o azufre, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIX con compuestos de la fórmula X en donde R_1 es 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

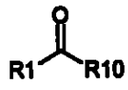
cloruro de benzoilo en reflujo de diclorometano en la presencia de cloruro de aluminio para producir cetona **664**



XVIII

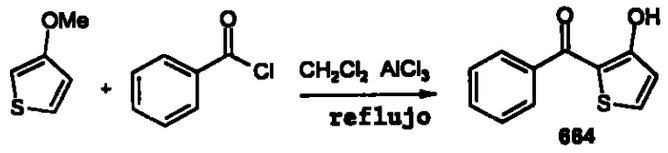


\I\



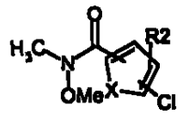
X

Esquema XXXI

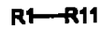


Los compuestos de la fórmula XVIII en donde R_1 y R_3 son como se definieron anteriormente y R_2 es metoxi y X es un heteroátomo, preferiblemente azufre u oxígeno, se pueden preparar a partir de la reacción de los

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



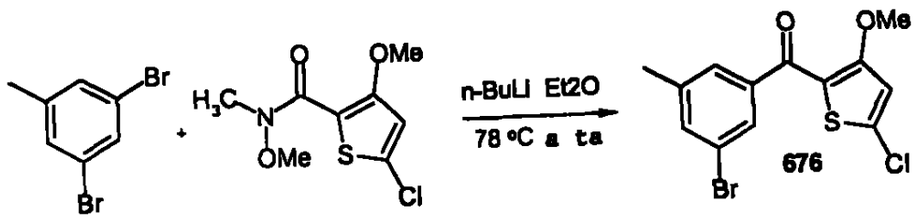
XX



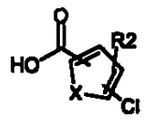
XIII

Por ejemplo, el 3,5-dibromotolueno en eter 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



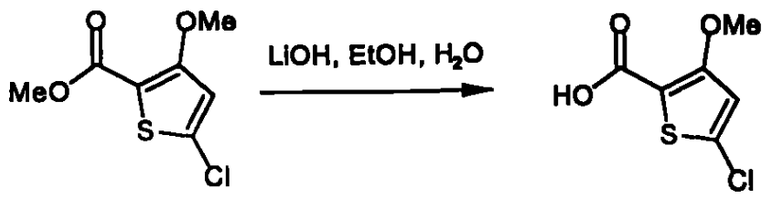
Finalmente, los compuestos de la fórmula XX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXI en donde R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente usando los procedimientos previamente descritos para la síntesis de los compuestos de la fórmula X (véase el Esquema VII)



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

1053 1793 1805

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 día 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 si 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 presentar 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

1060 1801
1811

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 litio (1-5 mmol/mmol de éster) La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se agregó éster en una porción A la mezcla se le permitió agitarse a temperatura ambiente por 1-20 h, después de este periodo el pH se ajustó a aproximadamente pH 5 por la adición lenta de acido 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, seguido por la adición de amidas de Weinreb

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

permitió calentarse a temperatura ambiente Cuando se juzga que se ha completado, la reacción se vierte en un embudo 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

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

Procedimiento 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

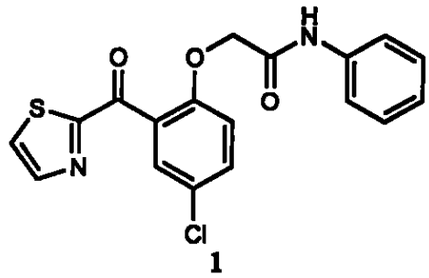
Procedimiento general XVII Desacetilación de N-[4-(aminosulfonil)-2-metilfenil]acetamida y N-[4-(alquil y dialquilaminosulfonil)-2-metilfenil]acetamidas

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

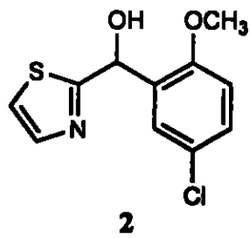
Ejemplos

Ejemplo 1



1

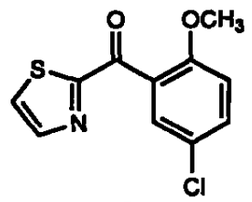
Paso A



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-butıl lıtıo (26 ml de una solución en hexanos 1 6 M, 41 6 mmol) A la solución anaranjada resultante se le permıtió agitarse a -78°C por 30 min , después de este periodo se agregó 2-tıazolcarboxaldeido (4 53 g, 40 04 mmol) puro, resultando en una solución morada A la mezcla se le permitıó agitarse a -78°C por 15 min, después de este tıempo se agregó agua (50 ml) y a la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambıente La mezcla se vertió en un embudo de separación que contıene éter y agua La capa orgánıca se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se fıltró y los solventes se removıeron bajo presión reducida para dar un sólido blanco El sólido se lavó con hexanos y se secó ın vacuo, producıendo 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)

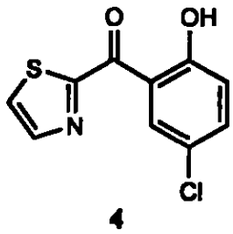
Paso B



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),

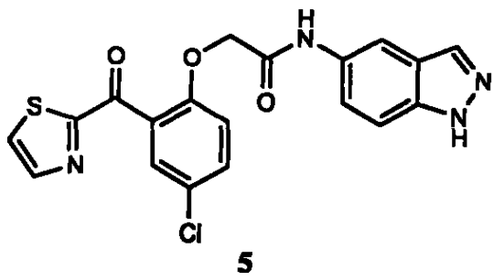
7 53 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso D

4 (0 12 g, 0 49 mmol), 2'-cloroacetanıluro (0 09 g, 0 52 mmol), carbonato de sodio Na_2CO_3, 0 54 g, 5 1 mmol), yoduro de potasıo (0.47 g, 3.1 mmol) y acetona (8 ml) se combınaron bajo nıtrógeno y la mezcla resultante se calentó a reflujo Después de 18 h a reflujo, a la mezcla se le permitıó enfriarse a TA y se vertıó en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánıca 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 aceıte anaranjado El producto se aislό por cromatografía ınstantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcıonar 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),

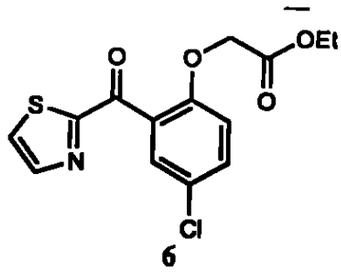
7 51 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7 35 (m, 2H), 7 15 (m, 1H), 6 97 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 67 (s, 2H)

Ejemplo 2



5

Paso A



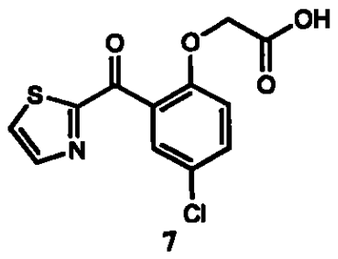
6

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 reaccion siguiente sin ninguna purificación adicional ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 05 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 76 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 66 (d, J = 3 Hz, 1H),

1080/1821
1837

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)

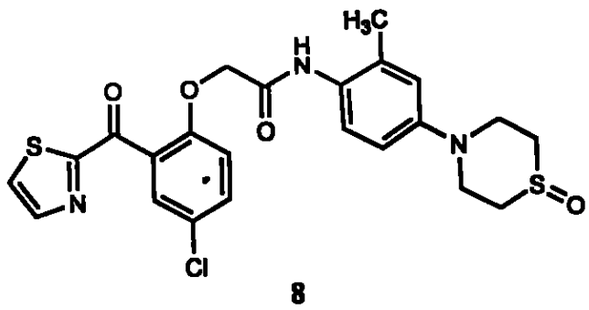
Paso C

El ácido carboxílico 7 (0 1 g, 0 33 mmol), HOBt (0 05 g, 0 4 mmol), EDAC (0 09 g,

1084 1822 4832

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 purifico por cromatografia instantanea usando 95 : 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



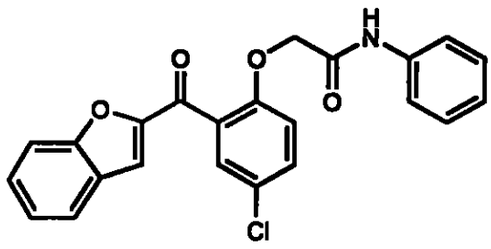
8

Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general IV el ácido carboxilico 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 sulfoxido 399 (0 15 g, 0 68 mmol) El producto se purifico por cromatografia instantanea usando 95 : CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir un

1087-1823
1833

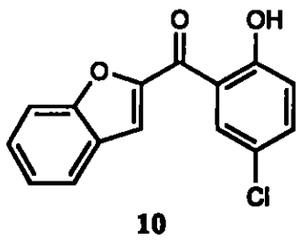
sólido canela (0 09 g, 34%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 14 (s, 1H), 8 00 (m, 2H), 7 80 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 56 (m, 2H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 2H), 6 87 (br s, 1H), 4 77 (s, 2H), 4 04 (m, 1H), 3 54 (m, 1H), 3 0 (m, 2H), 2 21 (s, 3H)

Ejemplo 1



9

Paso A



10

El ácido 2-benzofurancarboxílico (2 51 g, 15 46 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

1082 1824
1854.

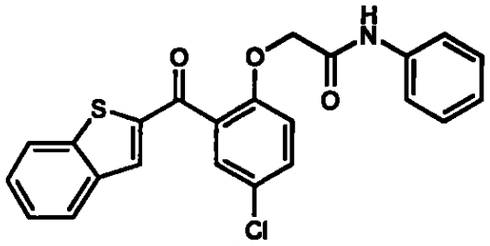
general V El cloruro ácido se utilizó inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2 16 g, 15 15 mmol), $AlCl_3$ (3 01 g, 22 57 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml) de acuerdo con el procedimiento general I El compuesto **10** se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 10 como un solido 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 nitrogeno a demanda se colocaron fenol **10** (0 14 g, 0 51 mmol), 2'-cloroacetanilluro (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 permitio enfriarse a ta y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa organica se colecto y se lavó con agua, salmuera,

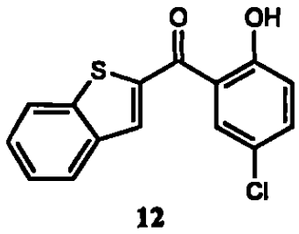
se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 9 como un sólido blanco (0 12 g, 58%), ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 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 acido 2-benzotiofencarboxilico (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

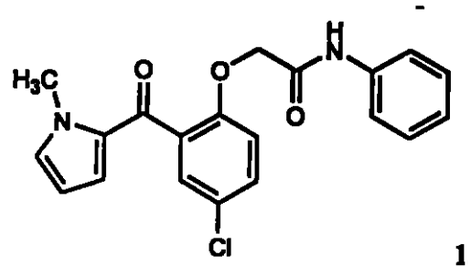
utilizaron para preparar el cloruro ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento general V Se utilizó cloruro ácido inmediatamente en combinación con 4-cloroanisol (2 08 g, 14 59 mmol), $AlCl_3$ (3 15 g, 23 62 mmol) y CH_2Cl_2 (35 ml) de acuerdo con el procedimiento general I El compuesto **12** 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'-cloroacetaniluro (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

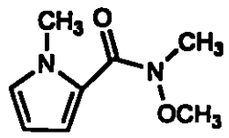
agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dejar un aceite anaranjado El producto se purificó por cromatografía instantanea usando 4 1 hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar un solido blanco (0 27 g, 52%), ^1H NMR ($CDCl_3$, 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

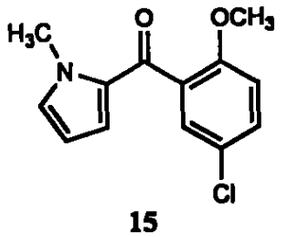


14

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 vertio entonces en un embudo separador que contiene cloroformo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, filtro y los solventes se removieron bajo presión reducida para producir un aceite café el cual se utilizo en reacciones subsecuentes sin purificacion 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

1800/1829
1839.



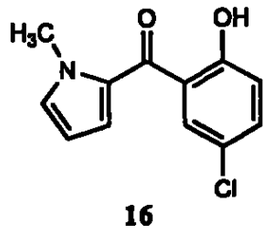
15

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrogeno a demanda, se le colocaron 2-bromo-4-clorcanisol (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 solucion 1 6 M en hexano, 31 2 mmol) se agrego por una jeringa A la solución resultante se le permitio 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 permitio calentarse a TA y se agitó por 30 min adicionales La mezcla se vertió entonces en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colecto y se lavo con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presion reducida para producir un aceite claro, viscoso, el cual se utilizó en

1089-1830
4840

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 permitio 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 vertio 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 filtro 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)

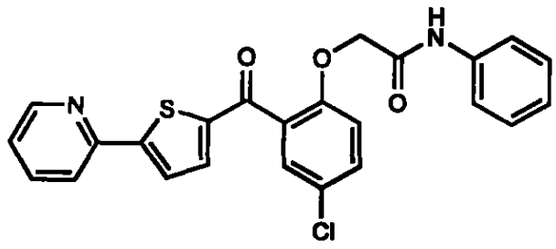
Paso D

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'-cloroacetonilluro (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, despues 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 colecto y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presion 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,

1091/1832
1842

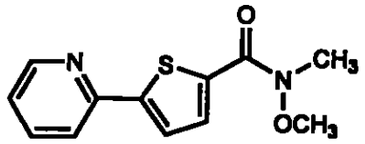
2H), 7 16 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 03 (m, 2H), 6 75 (m, 1H), 6 23 (m, 1H), 4 75 (s, 2H), 4 17 (s, 3H)

Ejemplo 7



17

Paso A -



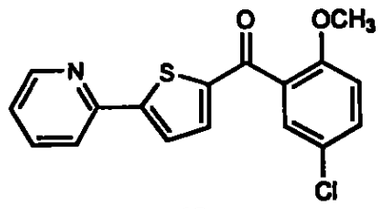
18

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 acido se utilizo inmediatamente en el paso siguiente sin purificación adicional En un matraz separado

TOP 1/1833
7843

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 solucion 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 permitio 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 organica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtro y los solventes se removieron bajo presión reducida dejando un sólido blanco (2 69 g, 85%) El producto se utilizo en los pasos subsecuentes sin purificacion 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



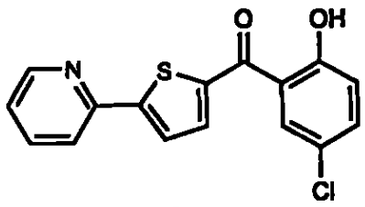
19

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, despues 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 vertio 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

1094 1835
1845.

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

1895/1836
4846.

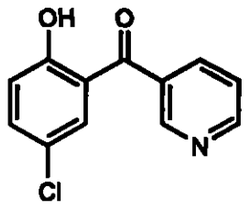
La misma se vertio entonces en un embudo separador que contiene CH_2Cl_2 y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida para dar un solido canela (1 32 g, 97%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11 55 (s, 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'-cloroacetanilluro (0 10 g, 0 57 mmol), K_2CO_3 (0 29 g, 2 09 mmol) y acetona (10 ml) La mezcla resultante se calentó a reflujo por 18 h, después de este tiempo se le permitió enfriarse a TA y se vertió en un embudo separador que contiene acetato de etilo y agua La capa orgánica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se

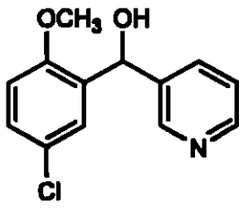
1096 1837 1847

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



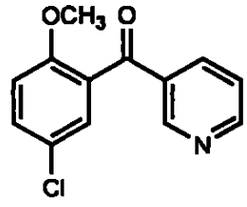
22

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 eter dietilico (Et_2O, 75 ml) La solución resultante se enfrió a -78°C y se agregó por

109F1838
4848

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 permitio calentarse a TA y se agitó por unos 30 min , adicionales La mezcla se vertio en un embudo separador que contiene Et_2O y agua La capa orgánica se colectó y se lavo 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



21

1098/1839
4849

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 filtro 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 solido 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)

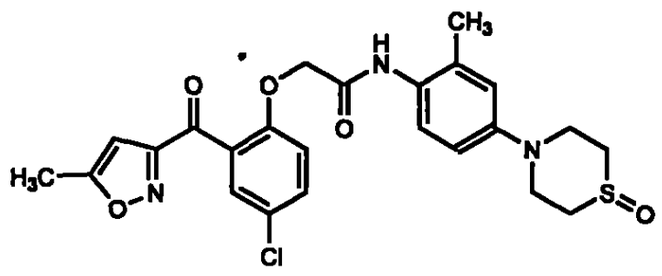
Paso C

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 solucion 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

1099/1840
1850

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)

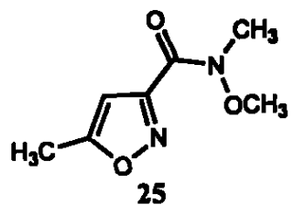
Ejemplo 9



24

Paso A

1100
1841
4851

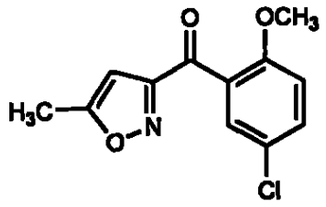


25

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), despues 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 lavo 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

1101 1842
4852



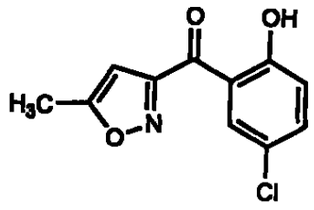
26

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 agito 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 lavo con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtro y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar un sólido

1102/1843
1853

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



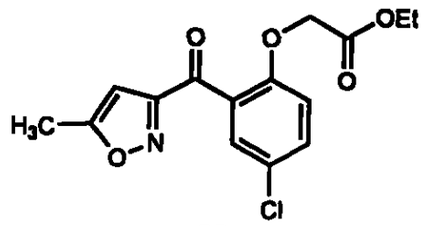
27

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

H03 1844
1854

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

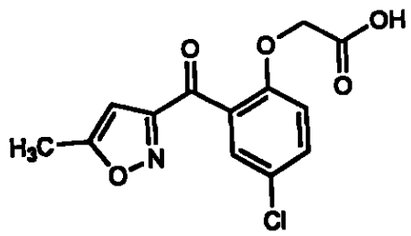
Paso D



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

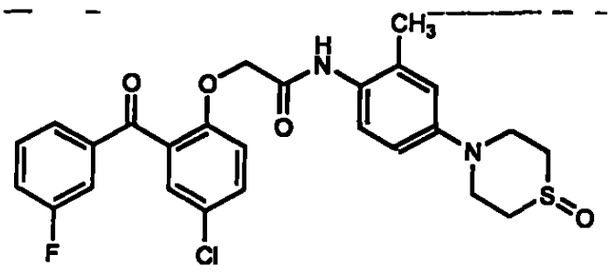
El éster **28** (21 mmol), THF (35 ml), EtOH (15 ml), agua (15 ml) y LiOH (2 04 g, 48 62 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III La trituración con hexano proporcionó **29** como una espuma blanca, la cual se utilizó en reacciones subsecuentes sin purificación adicional

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 instantanea 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)

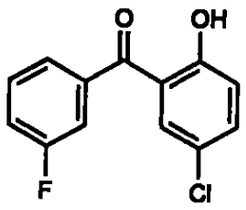
1846
1856

Ejemplo 10



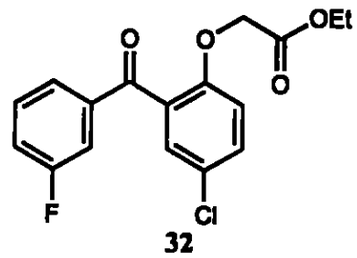
30

Paso A



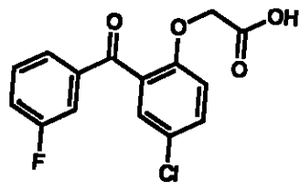
Se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general I el 4-cloroanisol (4 06 g, 28 47 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoilo (4 53 g, 28 57 mmol), $AlCl_3$ (6 23 g, 46 72 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 7 3 hexano/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 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



33

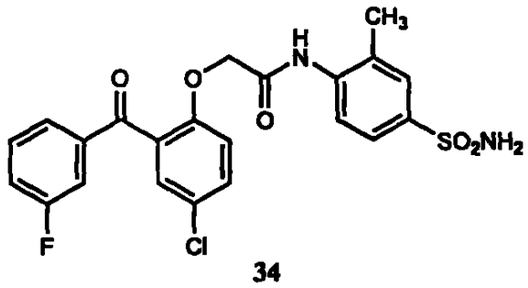
El ester **32** (10 mmol), THF (30 ml), EtOH (10 ml), agua (10 ml) y LiOH (1 02 g, 24 31 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III para dar **33** como un sólido blanco (3 01 g, 98%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 71-

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)

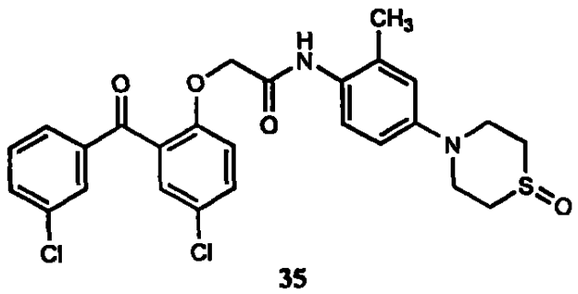
Ejemplo 11



34

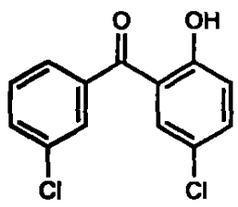
El ácido carboxílico **33** (0 224 g, 0 726 mmol), cloruro de oxalilo (0 2 ml, 2 29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0 158 g, 0 848 mmol), Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol) y acetonitrilo (CH_3CN, 8 ml) La 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 filtro y los solventes se removieron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantanea 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

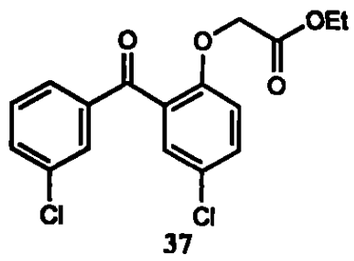
Paso A



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 cromatografia 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)

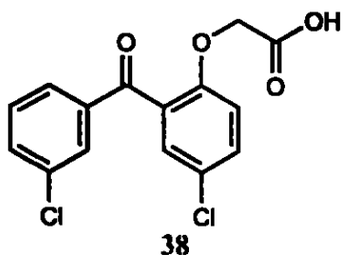
Paso B



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

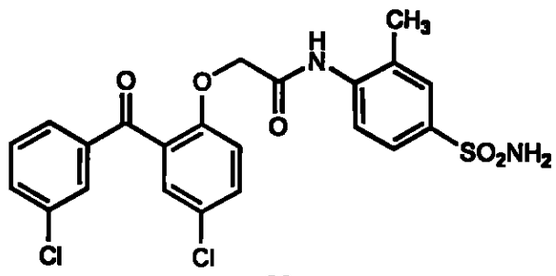
El ester **37** (20 mmol), THF (60 ml), EtOH (15 ml), agua (15 ml) y LiOH (2 09 g, 49 81 mmol) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general III El producto se utilizó en reacciones subsecuentes sin purificación adicional

HH 1852
4862

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)

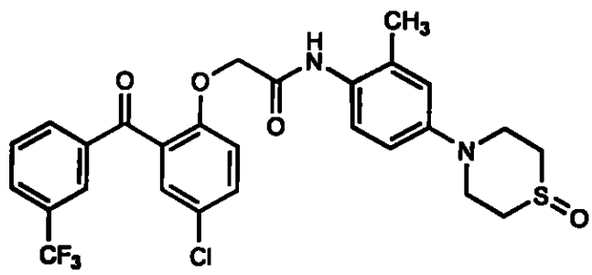
Ejemplo 13



39

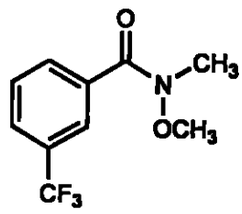
El ácido carboxílico **38** (0 229 g, 0 704 mmol), cloruro de oxalilo (0 2 ml, 2 29 mmol), y CH_2Cl_2 (4 ml) se utilizaron de acuerdo con el procedimiento general V En un matraz separado se colocaron sulfonamida **466** (0 156 g, 0 838 mmol), Et_3N (0 25 ml, 1 79 mmol) y CH_3CN (8 ml) El cloruro ácido (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

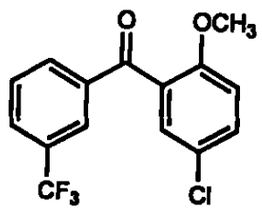
Paso A



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 seco 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



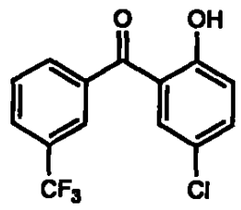
42

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

HHS 1856 4866

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

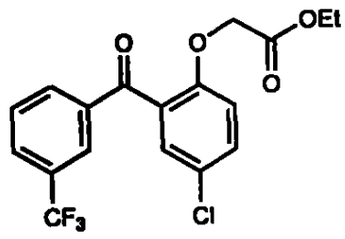


43

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

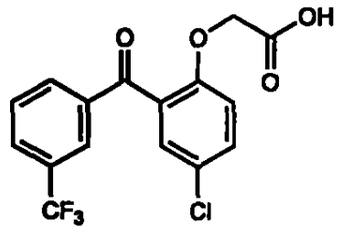


44

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

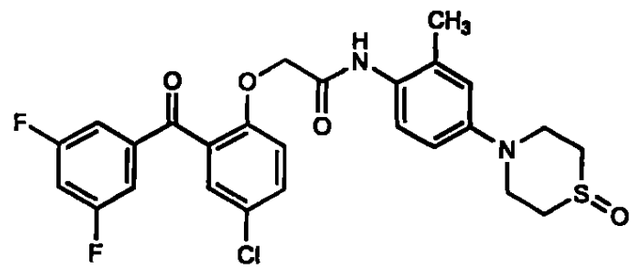
Paso F

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

HB 1859 1869

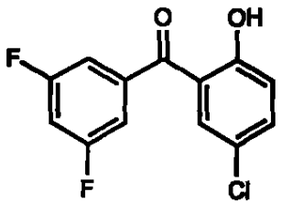
CH_2Cl_2/CH_3OH para proporcionar 40 como un sólido blanquecino (0 23 g, 70%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 19 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 66 (t, J = 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7 50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 09 (d, J = 9 Hz, 1H), 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

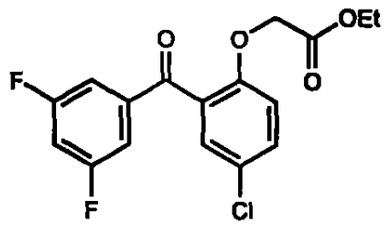
Paso A



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

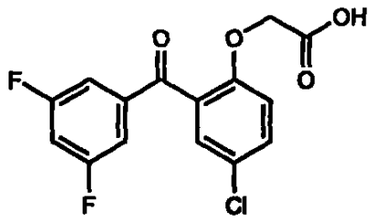


48

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

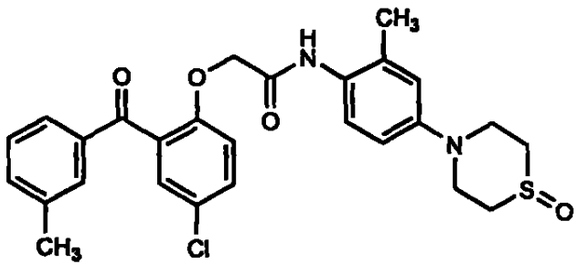
Paso D

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

1862
1872

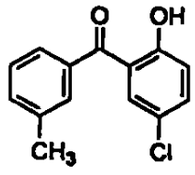
cromatografía instantánea usando 95 5 CH_2Cl_2/CH_3OH como eluyente, seguido por trituración con Et_2O, se proporcionó **46** como un sólido blancuzco (0 24 g, 74%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8 29 (s, 1H), 7 61-7 54 (m, 2H), 7 42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 38 (m, 1H), 7 08 (m, 2H), 6 85 (m, 2H), 4 73 (s, 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

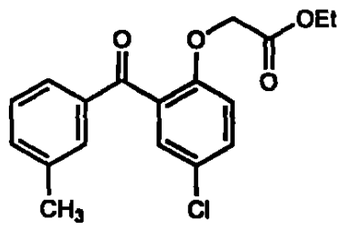
Paso A



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)

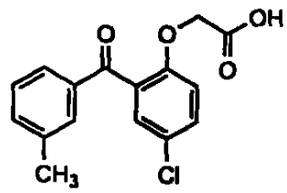
Paso B



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

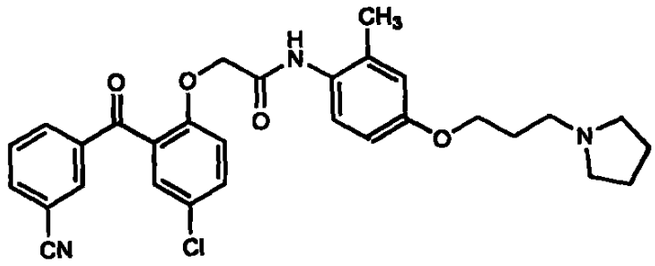
Paso D

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,

112A 1865
4875

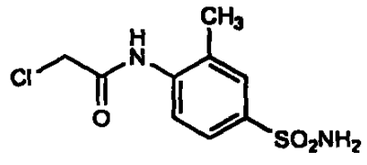
8H), 7 04 (d, J = 9 Hz, 1H), 6 81 (m, 3H), 4 69 (s, 2H), 4 05-3 96 (m, 2H), 3 60-3 51 (m, 2H), 2 93-2 85 (m, 4H), 2 38 (s, 3H), 2 14 (s, 3H)

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%)

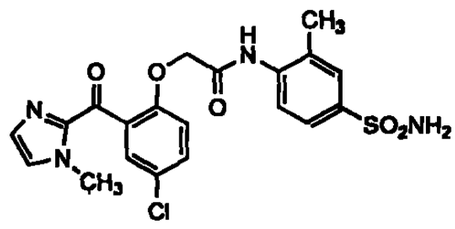


54

H25/1866
1876

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 presion 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

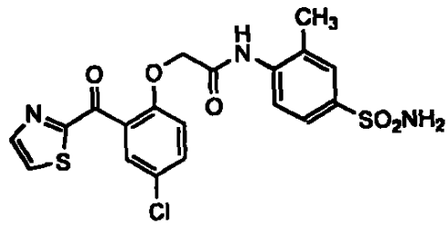


55

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 separacion 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)

1868
1878

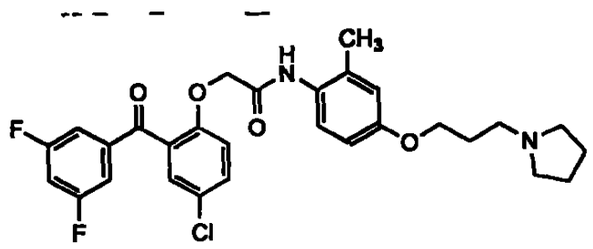
Ejemplo 19



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 cromatografia instantánea usando 97 3 de $CHCl_3/CH_3OH$ para proporcionar el **56** como un solido color canela (0 03 g, 10%) ^1H NMR (DMSO-d , 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)

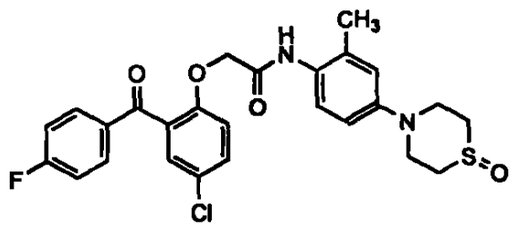
Ejemplo 20



57

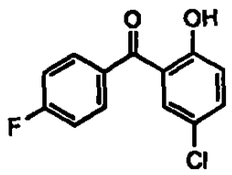
Se utilizaron ácido **49** (0 351 g, 1 07 mmol), amina **143** (0 253 g, 1 08 mmol), EDAC (0 341 g, 1 78 mmol), HOBt (0 193 g, 1 43 mmol) en DMF (7 mL) de acuerdo al procedimiento general , con la excepcion de que ningun Et_3N fue usado El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 9 1 de $CHCl_3/CH_3OH$ para proporcionar un sólido color canela (0 09 g, 5%) ^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, , 7 33 (d, J = 3 Hz, H), 7 27 (d, J = 3 Hz, , 7 19 (m, 1H), 7 01-6 96 (m, 2H), 6 65-6 63 , 4 62 (s, 2H), 4 00-3 96 (t, J = 6 Hz, , 3 76 (m, 2H), 3 23-3 15 (m, 2h), 2 75 (m, , 2 39-2 12 (m, 6H), 2 09 (s, 3H)

Ejemplo 21



58

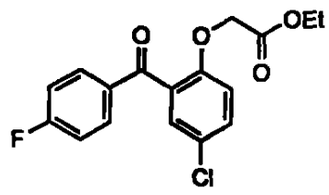
Paso A



59

Se utilizaron cloruro de 4-fluorobenzoilo (3 2 mL, 27 08 mmol), 4-clorcanisol (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 solido amarillo (3 48 g, 51%)

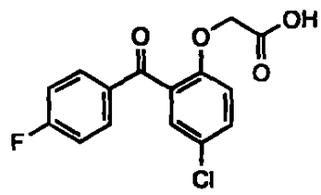
Paso B



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 solido blanco, el cual se lavó con varias porciones de éter, se seco ir vacuo y se uso en las reacciones subsecuentes sin ninguna purificación adicional

Paso C



61

Se utilizaron éster **60** (4 7 g, 13 9 mmol), hidroxido 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

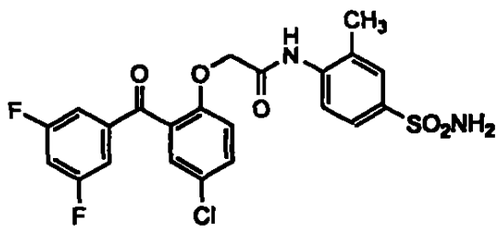
producir el **61** como un aceite claro, viscoso El eter se adicionó al aceite causando un solido blanco para formarse, el cual se filtró y secó para proporcionar el 61 como un solido blanco, el cual se usó sin ninguna purificacion acicional

Paso D

Se utilizaron acido carboxilico **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 purifico por cromatografia 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)

1132/1873
1883

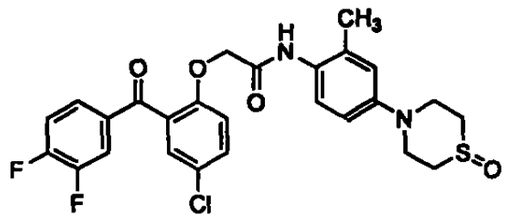
Ejemplo 22



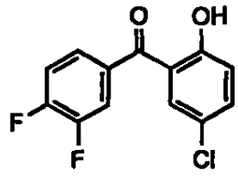
62

Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0.100 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 8.46 (s, 1H), 7.68-7.45 (m, 8H), 7.28 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

Ejemplo 23

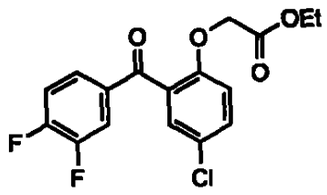


63



64

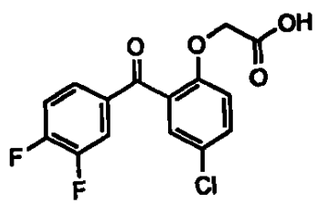
Se utilizaron cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (5 01 g, 28 37 mmol), 4-[illegible]anisol (4 04 g, 28 33 mmol), cloruro de [illegible] (5 6[illegible] g, 42 07 mmol) y diclorometano [illegible] mL de acuerdo al procedimiento general I El producto se purifico por cromatografia instantanea usando 7 3 de hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el **64** como un solido amarillo (2 65 g, 35%) H NMR (CDCl , 300 MHz) δ 11 64 (s, 1H), 7 64-7 30 (m, [illegible] , 7 0[illegible] (d, J = 9 Hz, 1H)



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 obtener el 65 como un sólido blanco (3 39 g, 96%) que se uso sin ninguna purificacion adicional

Paso C



66

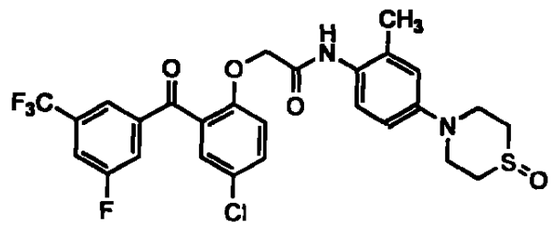
Se utilizaron ester **65** (3,39 g, 9 56 mmol), hidroxido de litio (0 80 g, 19 07 mmol), agua (20 mL), THF (40 mL) y EtOH (20 mL) de acuerdo al procedimiento general III para

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

Paso D

Se utilizaron acido 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 purifico por cromatografía instantanea 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)

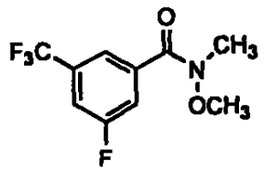
Ejemplo 24



67

H956/1877
1887

Paso A

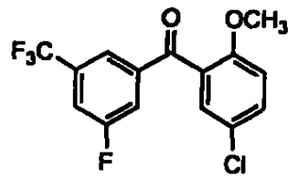


68

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 solucion resultante se dejó agitar a 0°C por 30 min, despues de este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unos 30 min La mezcla luego se vertió en un embudo de separacion que contiene acetato de etilo y agua La capa organica se colecto y se lavó con agua, salmuera, se seco 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



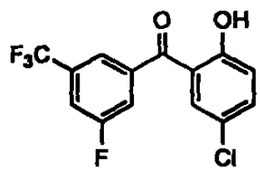
69

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda fueron colocados 2-bromo-4-cloroanisol (4 05 g, 18 29 mmol) y Et_2O (75 mL) La solución se enfrió a -78°C y se adicionó por goteo n-butillitio (13 mL de una solución 1 6 M en hexano, 20 8 mmol) La mezcla resultante se dejó agitar a -78°C por 15 min, después de este tiempo se adicionó por goteo la amida 68 (5 04 g, 20 07 mmol) La mezcla se dejo 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

1879

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 uso 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



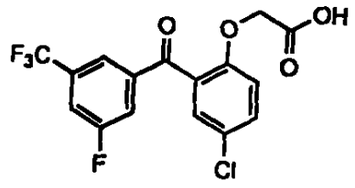
70

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 solucion se enfrió a -78°C y se adiciono 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 dejo agitar a -78°C por 30 min, después de este

1139/1880
1890

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 vertio 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 filtro 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 purificacion adicional Se utilizaron éster (6 83 g, 16 88 mmol), hidroxido 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 eter para proporcionar el **71** como un sólido blanco que se uso sin ninguna purificación adicional

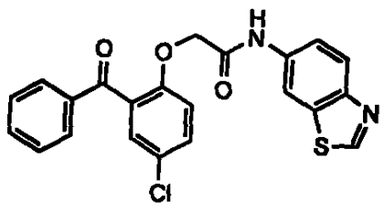
Paso E

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

HAL1882
1892

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)

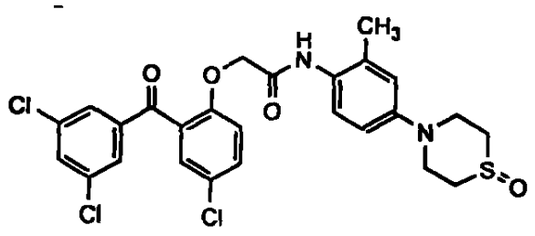
Ejemplo 25



72

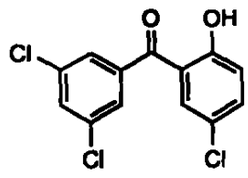
Se utilizaron ácido carboxílico **105** (0 195 g, 0 65 mmol), 6-aminobenztiazol (Lancaster, 0 105 g, 0 70 mmol), EDAC (0 23 g, 1 20 mmol), HOBt (0 105 g, 0 78 mmol) y DMF (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV, con la excepcion que no se usó Et_3N El producto se purificó por cromatografía instantánea 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

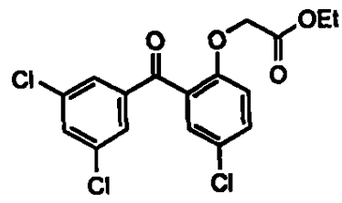


74

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 cromatografia 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)

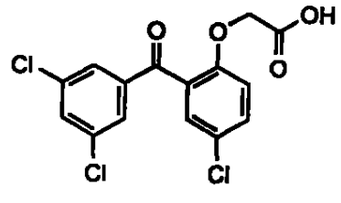
Paso B



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 purificacion adicional

Paso C



76

#44,1885
#895

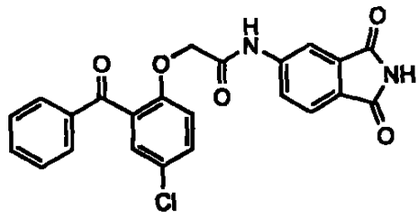
Se utilizaron éster **75** (3 9 mmol), hidróxido de litio (0 396 g, 9 44 mmol), agua (10 mL), THF (40 mL) y EtOH (10 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el 76 como un solido blanco, el cual se lavó con hexano y se seco in vacuo (1 32 g, 94%)

Paso D

Se utilizaron ácido carboxílico **76** (0 128 g, 0 356 mmol), sulfoxido 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 solido blanco (0 125 g, 65%) 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)

1145 1886
1896

Ejemplo 27

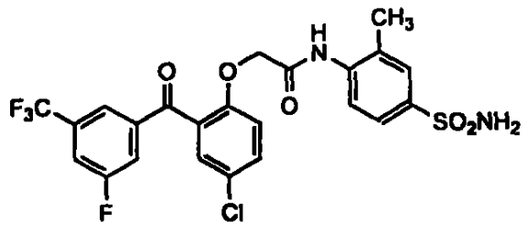


77

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 instantanea 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)

1446887
4897

Ejemplo 28



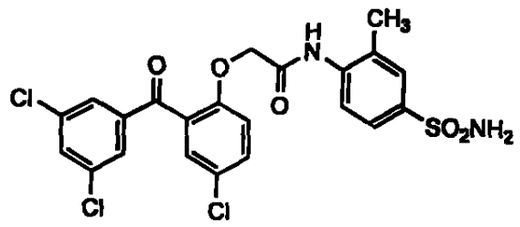
78

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 acido, el cual se usó sin purificación adicional Se utilizaron cloruro acido, 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

1147/1888
+898

$C_{23}H_{17}ClF_4N_2O_5S$ C, 50 70, H, 3 14, N, 5 14
Encontrado C, 50 75, H, 3 10, N, 5 21

Ejemplo 29

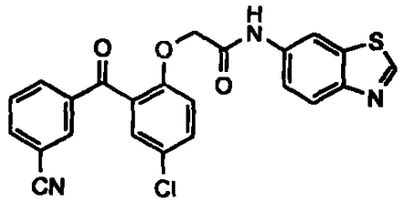


79

Se utilizaron acido 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 acido, el cual se uso 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 cromatografia instantanea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el **79** como un solido blanco (0 117 g, 57*) H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 45 (s, 1H), 7 94 (s, 1H), 7 76 (s, 2H), 7 75-7 55 (m,

5H), 7 30-7 25 (m, 3H), 4 85 (s, 2H), 2 22 (s, 3H)

Ejemplo 30

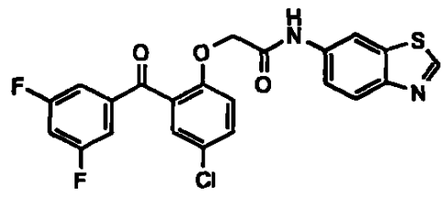


80

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 cromatografia instantanea 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 10 (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)

1149/1890
1900

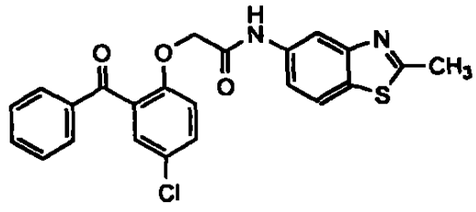
Ejemplo 31



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 solido 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)

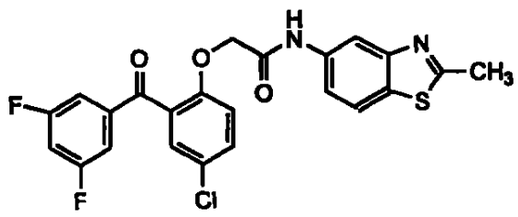
Ejemplo 32



82

Se utilizaron ácido carboxílico **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 acido, 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 cromatografia instantanea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el 82 como un solido 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)

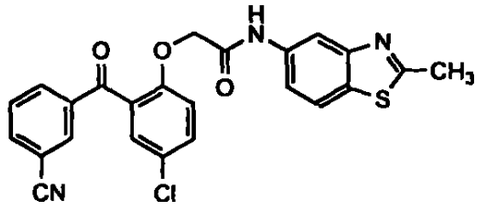
Ejemplo 33



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 purifico por cromatografia instantanea 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

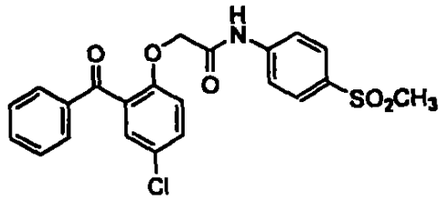


84

LL52/1893
4903

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 cromatografia instantánea usando 95 5 de cloroformo/metanol para producir el **84** como un solido 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

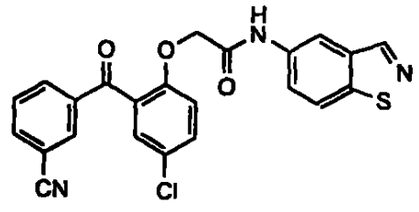


85

H53 1894
1904

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 cromatografia instantánea usando 3 2 de acetato de etilo/hexano para producir el **85** como un solido 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)

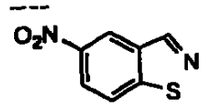
Ejemplo 36



86

Paso A

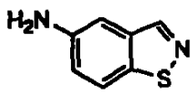
1459/1895
1905.



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), amoniaco (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 vertio en un embudo de separación que contiene diclorometano y agua La capa orgánica se colecto, se lavo 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

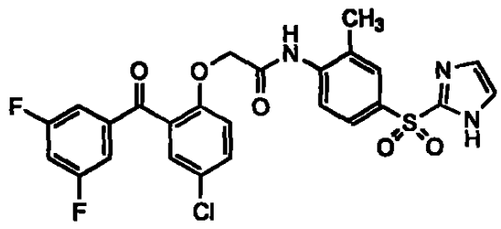
Se adicionaron el compuesto **87** (1 26 g, 6 97 mmol), gránulos de hierro (1 89 g, 33 84 mmol), acido clorhídrico concentrado (7 mL) y etanol (35 mL) al matraz de fondo redondo La mezcla se calento a reflujo y se agitó por 2 h, despues de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente la mezcla luego se vertio en agua y se hizo básica por la adicion lenta de $NaHCO_3$ sólido Luego se vertió en un embudo de separacion 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 acido carboxilico **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 acido de acuerdo al

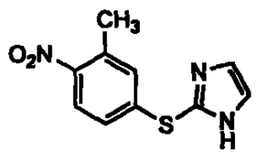
procedimiento general V Se utilizaron cloruro de ácido, amina **88** (0 063 g, 0 419 mmol), $NaHCO_3$ (0 173 g, 2 06 mmol), agua (0.5 mL) y acetona (5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI para producir un sólido amarillo El sólido se lavo con varias porciones de éter y se secó in vacuo para proporcionar el **86** como un solido amarillo (0 083 g, 47%)

Ejemplo 37



89

Paso A

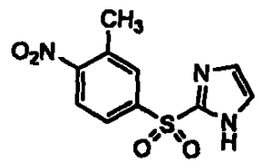


90

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 filtro 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



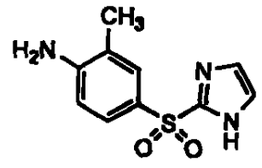
91

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 hidrogeno (0 491 g de una solución 30% p/p, 4 33

1150 1899
1909

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 vertio 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 traves de una almohadilla de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el **92** como un solido 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)

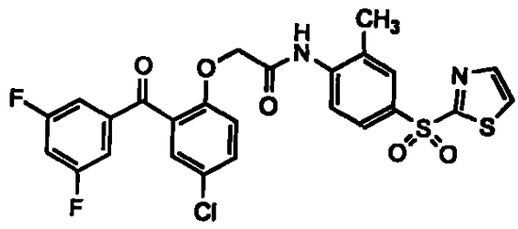
Paso D

Se utilizaron acido carboxilico **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 lavo con varias porciones de éter y se seco para

1160
4944-1901

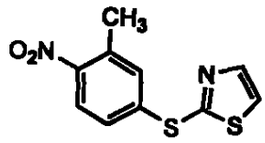
producir el **89** como un sólido color canela (0 .05 g, 62%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13 74 (s, 1H), 10 26 (s, 1H), 7 70-7 27 (m, 10H), 6 95 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 19 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)

Ejemplo 38



93

Paso A



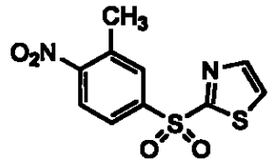
94

En un matraz de fondo redondo se colocaron 5-fluoro-2-nitrotolueno (Lancaster, . 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 , luego se dejo enfriar a 50°C y agitar durante toda la noche La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió en un

HGI 1912 1902

embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua La capa organica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se 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



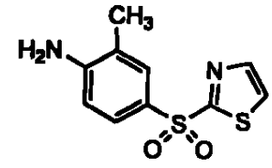
95

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 hidrogeno (0 210 g de una solución 30% p/p, 1 85 mmol) La mezcla resultante se calentó a 85-90°C por 2 h, despues de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertio en un matraz que contiene una solución saturada de bisulfito de sodio El pH de la mezcla se ajustó a pH 7

1903

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 colecto, 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 hidrogeno (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

H63
4914-1904

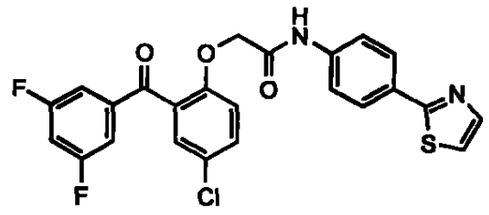
cual se uso sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7 94 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 74 (s, 1H), 7 65 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 31 (d, J = 9 Hz, 1H), 5 81 (br s, 2H), 2 13 (s, 3H)

Paso D

Se utilizaron ácido carboxilico **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 acido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron cloruro acido, 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 lavo con varias porciones de éter y se secó para producir el **93** como un solido 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)

1169
1945.
1905

Ejemplo 39

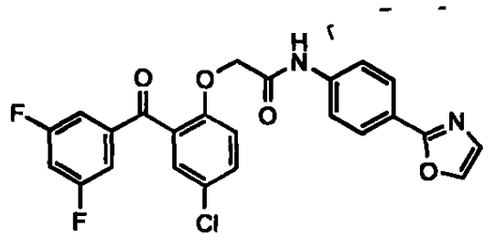


97

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 acido, la anilina (preparada de acuerdo al metodo 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)

1165
1916-1906

Ejemplo 40

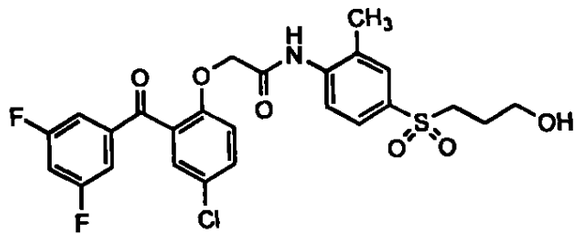


98

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)

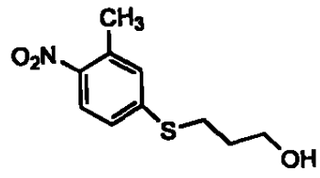
1166
4917-1907

Ejemplo 41



99

Paso A



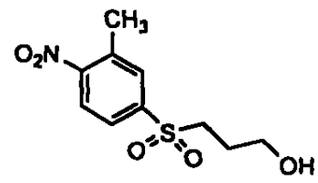
100

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 organica se colectó y se lavó con agua, salmuera, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el 100 como un aceite amarillo,

1467
1918/1908

espeso el cual se usó sin ninguna purificación adicional

Paso B



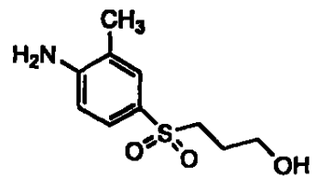
101

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 dejo 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 lavo 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

.1468
4919
1909

secó in vacuo para proporcionar el **101** como un sólido amarillo (7 91 g, 95%)

Paso C



102

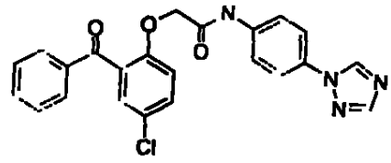
En un frasco de Parr se colocaron el compuesto **101** (0 522 g, 2 01 mmol), Pd/C (0 04 g, 10% p/p) y EtOH (5 mL) El frasco se purgo con hidrógeno (3X) y se presurizó finalmente con hidrógeno a 40 psig La mezcla resultante se dejo agitar a temperatura ambiente por 1 h, después de este tiempo se filtró 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

1169
4920 1910

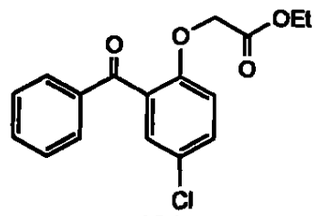
Se utilizaron ácido carboxílico **49** (0 302 g, 0 924 mmol), cloruro de oxalilo (0 15 mL, 1 72 mmol), DMF (4 gotas) y cloroformo (10 mL) para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedimiento general V Se utilizaron el cloruro acido, amina **102** (0 190 g, 0 86 mmol), $NaHCO_3$ (0 323 g, 4 16 mmol), 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

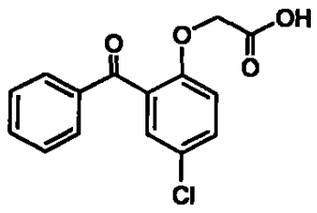
Paso A



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 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (t, 3H), 4 1 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H)

Paso B



105

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 ^{1}H NMR

1174
4922 1912

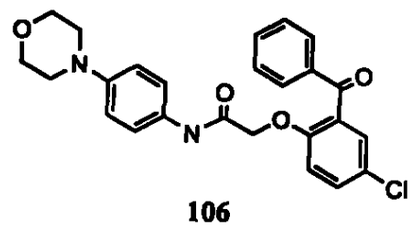
(DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 7-7 8 (m, 8H), 13 (s, 1H)

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 reaccion 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 Despues del lavado con agua, secando ($MgSO_4$) y eliminando el solvente, el producto crudo se purifico por cromatografia 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 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2-7 8 (m, 12H), 8 2 (s, 1H), 9 2 (s, 1H), 10 0 (s, 1H)

~~172~~ 1913
~~1923~~

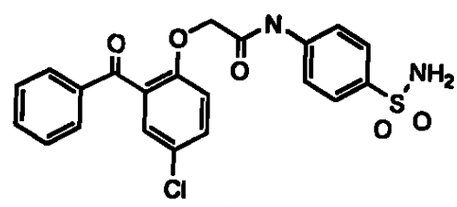
Ejemplo 44



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



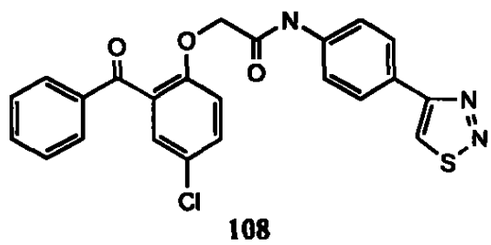
107

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

1123.
1924/1914

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

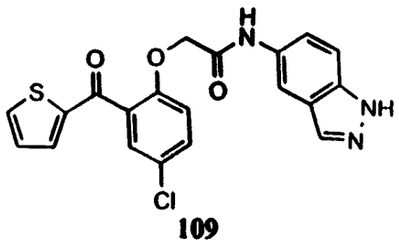


108

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 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)

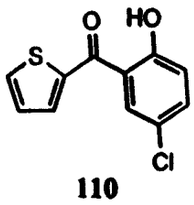
Ejemplo 47

1915 ~~1179~~ 1925.



109

Paso A:

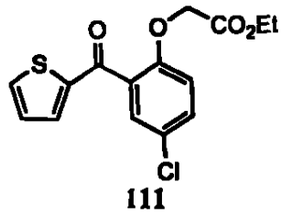


110

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:

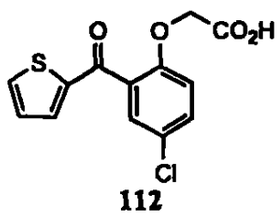
1135 +
4926,1916



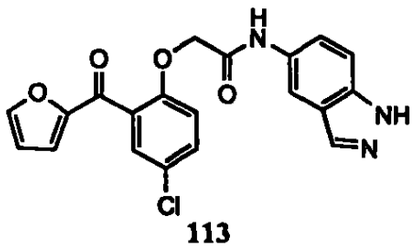
111

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

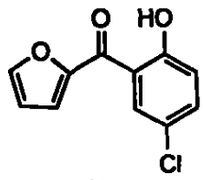


112



113

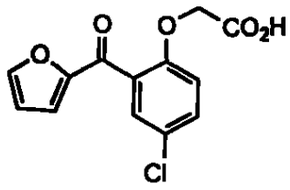
Paso A



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)

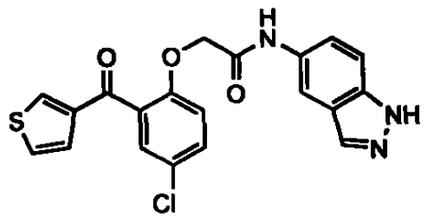
Paso B



115

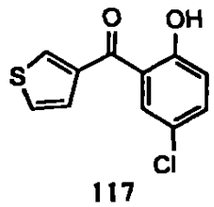
1177
1928/1918

Ejemplo 49



116

Paso A

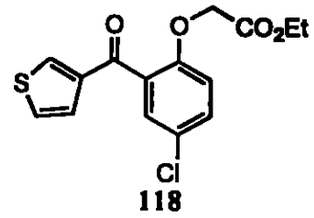


117

Una mezcla de 3-tiofencarboxil en ácido (3 58 g, 28 mmol) y cloruro de tionilo (15 mL) se sometio a reflujo por 3 h La mezcla de reacción se concentro y se secó adicionalmente ir vacuo El concentrado resultante se adiciono 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 reaccion y esta mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno primero, luego acetato de etilo Las soluciones organicas se combinaron y

secaron sobre $MgSO_4$ Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice con cloruro de metileno/hexano (1 1) Esto dio 0 13 g (2%) del **117** como aceite ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7 (d, 1H), 7 3-7 5 (m, 3H), 7 6-7 7 (m, 1H), 8 2 (m, 1H), 10 4 (s, 1H)

Paso B

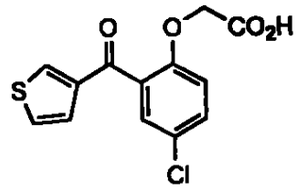


118

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

1129
4930/1920



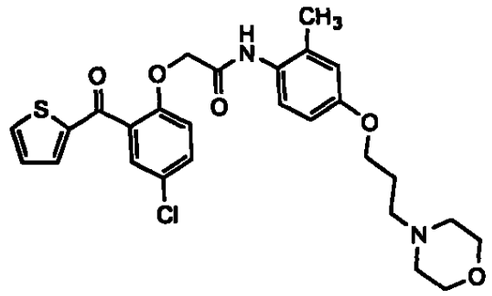
119

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 , 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)

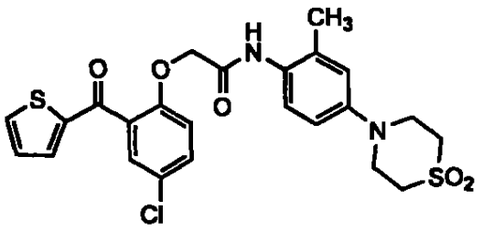
Ejemplo 50



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 instantanea 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

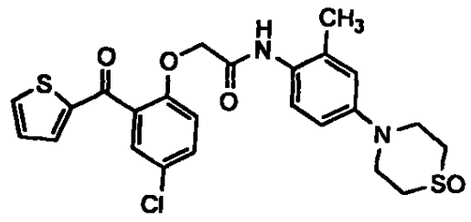


121

1121
4932
1922

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

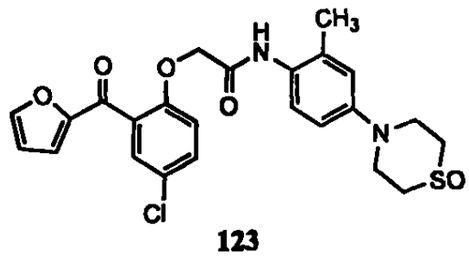


122

Siguiendo el procedimiento general IV usando 4-morfolinsulfonil-2-metileanilina, se obtuvo un rendimiento del 24% del 122 como un sólido blanco despues de la cromatografía de columna instantanea 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

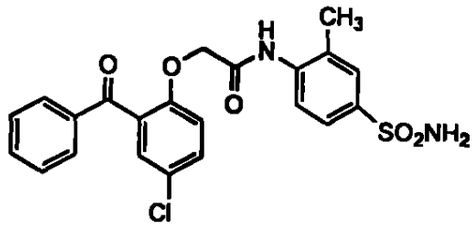


123

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)

H03
4934.
1924

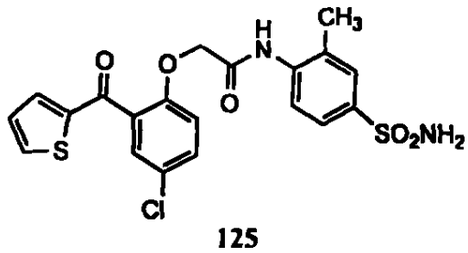
Ejemplo 54



124

Siguiendo el procedimiento general IV, se obtuvo un rendimiento del 32% del **124** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantárea 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

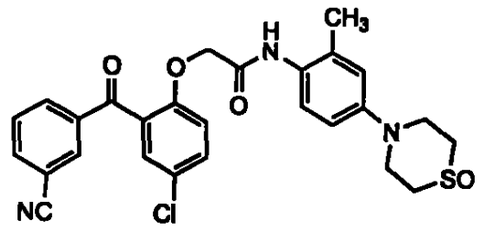


125

H84
4935.
1925

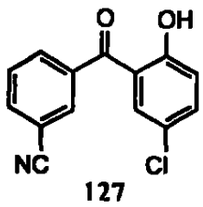
Siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del compuesto **103**, se obtuvo un rendimiento del 42% del **125** como un sólido blanco después de la cromatografía de columna instantanea sobre gel de sílice con 3% de metanol en cloruro de metileno ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 4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



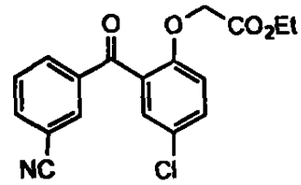
127

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

~~US~~ ~~1936~~ 1926

gel de silice 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)

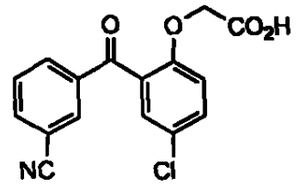
Paso B



128

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

Paso C



129

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

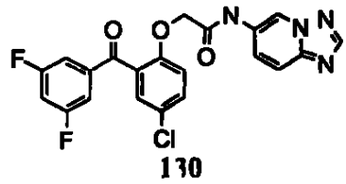
HBG 1937 1927

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 , 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



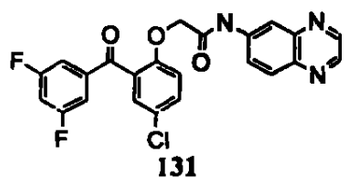
130

El acido **49** (0 1 g, 0 3 mmoles) se convirtio al cloruro acido por la reacción con

1087. 1938. 1928

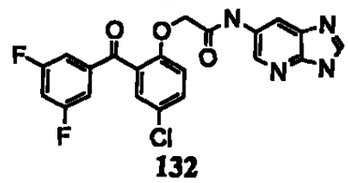
cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 8 mmol) en diclorometano (5 mL) y 1 gota de DMF (Aldrich, Sure Seal) La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h El solvente se eliminó in vacuo El compuesto del titulo se preparó por la adición del cloruro ácido a la 6-amino-s-triazolo(1,5-a)piridina (0 04 g, 0 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 cromatografia 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

1188
4939
1929

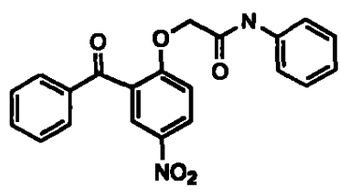


132

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 cromatografia sobre gel de silice eluido con cloroformo/metanol (9 1, v/v) en un rendimiento del 10% MS (ES(+)) m+1/z 443 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 66 (s, 1H), 8 83 (s, 1H), 8 66 (s, 1H), 8 28 (s, 1H), 7 58 (dd, 1H), 7 4 (m, 3H), 7 .5-7 05 (m, 2H), 4 79 (s, 2H)

1189.
4940
1930

Ejemplo 60

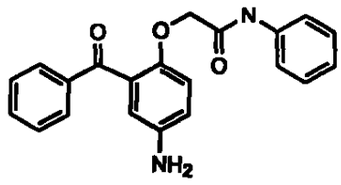


133

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 vertio 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



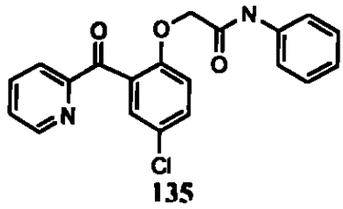
134

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),

1997.
1942
1932

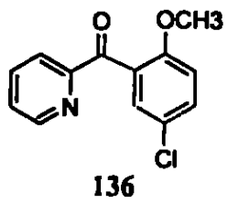
7 48 (m, 2H), 7 30 (t, 2H), 7 09 (t, 1H), 6 90 (d, 1H), 6 84 (dd, 1H), 6 74 (d, 1H), 4 59 (s, 2H), 3 62 (br s, 2H)

Ejemplo 62



135

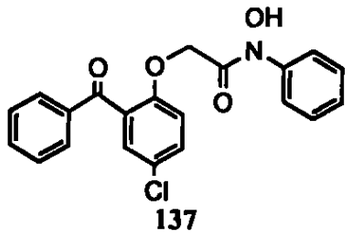
Paso A



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 solucion de 2-cianopiridina (11 4 g, 0 11 mol) en eter dietílico (100 mL) se adicionó por goteo y la suspensión resultante (se formó un precipitado color canela amarillento) se sometió

H72
4943. 1933



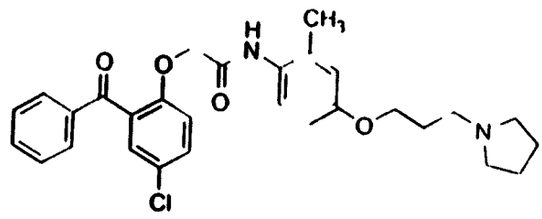
137

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 metodo 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 reaccion se agitó a temperatura ambiente por 3 h Se formó un precipitado y se filtro El solvente de reacción se eliminó in vacuo El producto se purificó por cromatografía sobre gel de silice 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

HP
4944
1934

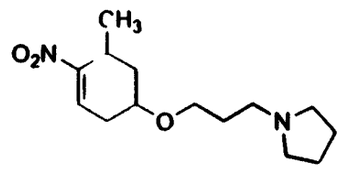
NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9 85 (s, 1H), 7 85-7 0 (m, 13H), 4 95 (s, 2H)

Ejemplo 64



138

Paso A

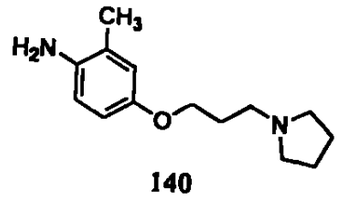


139

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 (2 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 reaccion se

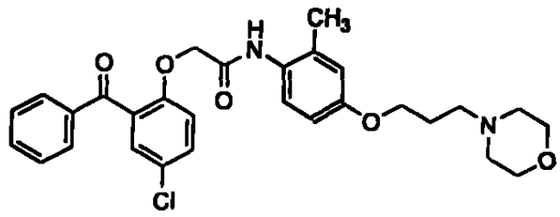
filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dejar un aceite y se disolvió en CH_2Cl_2, se lavó con NaOH acuoso (1N), agua, se secó y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 diclorometano/metanol como eluyente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



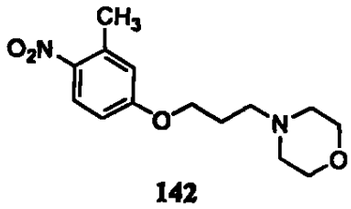
140

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 dejo agitar a temperatura ambiente por 3 h La mezcla luego se filtró a través de una



141

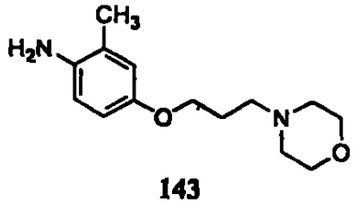
Paso A



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

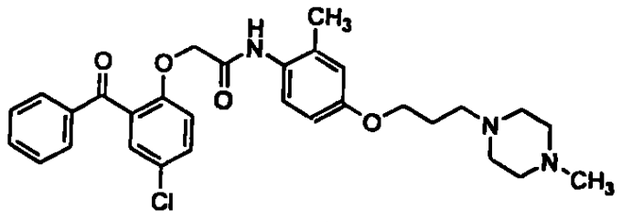
El compuesto **142** (5 1 g, 18 2 mmol) se uso de la misma manera como aquélla para

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)

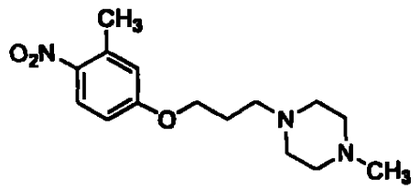
Ejemplo 66



144

1197
1948
1938

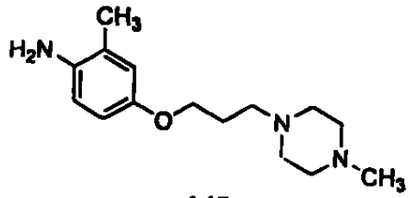
Paso A



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

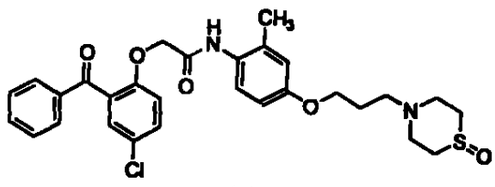
El compuesto **144** (3 4 g, 12 5 mmol) se utilizo de la misma manera como aquélla para

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 purifico por cromatografia 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)

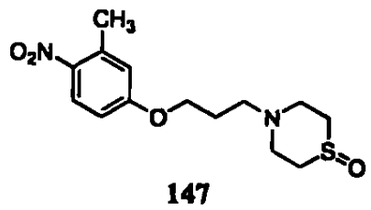
Ejemplo 67



146

1199
4950-1940

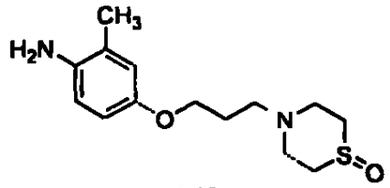
Paso A



147

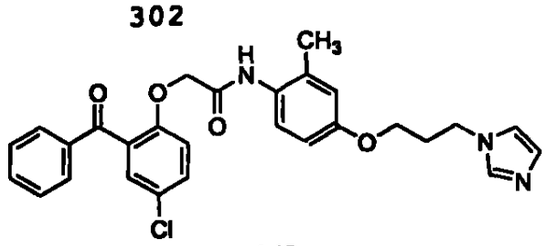
El 4-(3-bromo-propoxi)-2-metil-1-nitro-benceno, y tiomorfolin-1-óxido (5 0 g, 1 82 mmol, el cual se preparó de acuerdo a Nachtergale, Willy A , Anteunis, Marc J O , Bull Soc Chim Belg , EN, 89, 7, 1980, 525-536) se usaron de la misma manera como para preparar el compuesto n139 Se obtuvo el compuesto **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



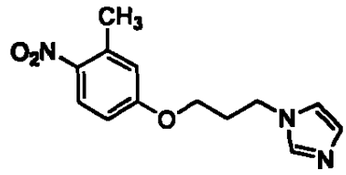
148

302



149

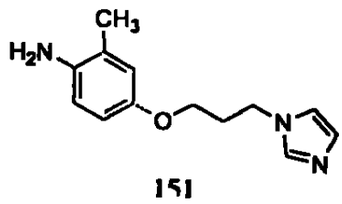
Paso A



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

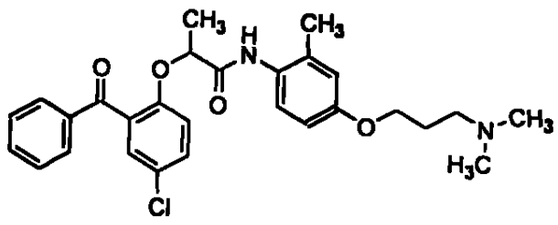
El compuesto **150** (3 1 g) se usó de la misma manera como aquélla para preparar el compuesto **140** Se obtuvo la amina **148** como un

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

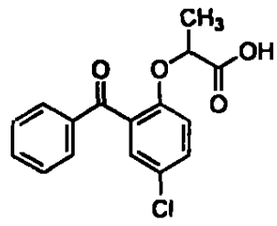


152

Paso A

1202
1953 1943

Paso D



156

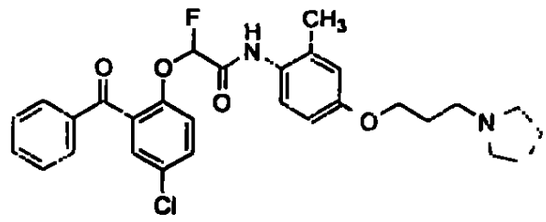
Se utilizaron éster **155** (11 g, 34 5 mmol), agua (5 mL) y etanol (150 mL) de acuerdo al procedimiento general III, excepto que hidróxido de sodio (5 mL de una solución 5N, 25 mmol) se usó en lugar de hidróxido de litio Se obtuvo el ácido **156** como un aceite café (4 5 g, 43%) H NMR ($CDCl_3$, 300 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 . . g, 61%) ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 6 (d, 3-,, 1 95 (ddd, 2H), 2 05 (s, 3H), 2 26 (s, 6H),

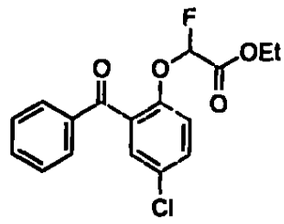
2 45 (t, 2H), 3 88 (t, 2H), 4 92 (q, 1H), 6 64 (m, 9H), 7 84 (d, 2H), 8 22 (s, 1H)

Ejemplo 70



157

Paso A



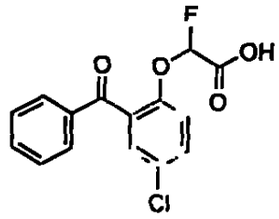
158

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 seco sobre $MgSO_4$, se filtró y los

1204
1955
1945

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

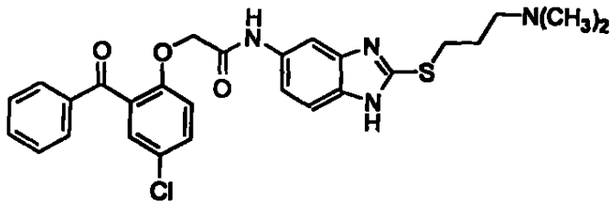
Se utilizaron éster **158**, agua, y etanol (150 mL) de acuerdo al procedimiento general III, excepto que el hidróxido de sodio (5 mL de una solución acuosa 5N) se usó en lugar de hidroxido de litio Los solventes eliminaron bajo presion reducida para producir el **159** como cristales blancos (5 4 g, 84%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5 85 (d, 1H), 6 05 (d, 1H), 7 89 (m, 8H)

1205,
4956, 1946

Paso C

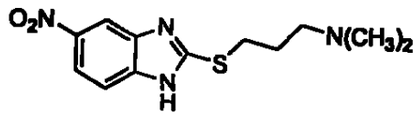
Se utilizaron ácido carboxílico **159**, amina **140**, EDAC, HOBt y DMF de acuerdo al procedimiento general IV para producir el **157** como una espuma amarilla (0 28 g, 17%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1 92 (m, 4H), 2 08 (ddd, 2H), 2 22 (s, 3H), 2 62-2 85 (m, 6H), 4 03 (t, 2H), 5 96 (d, 1H), 6 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



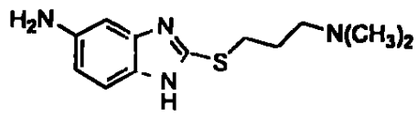
161

En un matraz de fondo redondo se colocaron 2-mercapto-5-nitrobenzimidazol (2 0 g,

1206
1957-1947

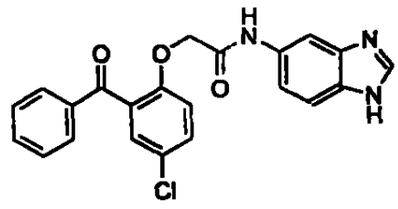
10 2 mmol), K_2CO_3 (2 8 g, 20 4 mmol) y clorhidrato de 3-(N,N-dimetilamino)-1-cloropropano (1 6 g, 10 2 mmol) y DMF (50 mL) La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 24 h, después de este tiempo la DMF se eliminó bajo presión reducida para producir un aceite café El producto se purifico 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

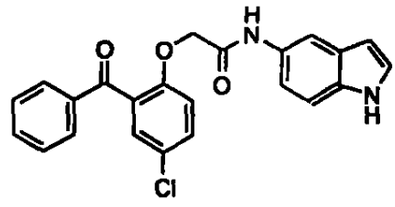
En un frasco de Parr activado se colocaron el compuesto 161 (1 50 g, 5 36 mmol), Pd/C (0 15 g, 10% p/p), y etanol (300 mL) El frasco se presurizó a 5 atm con gas hidrógeno y la mezcla se dejo agitar a temperatura ambiente



163

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminobenzimidazol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purifico 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, 10H), 9 11 (s, 1H), 10 1 (br s, 1H)

Ejemplo 73



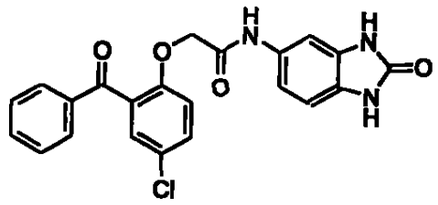
164

Se utilizaron ácido carboxílico **105**, 5-aminoindol, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purifico por cromatografía instantánea usando

1208, 1959 1949

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)

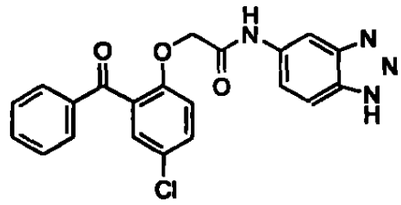
Ejemplo 74



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)

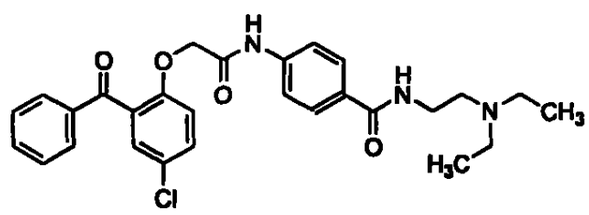
Ejemplo 75



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



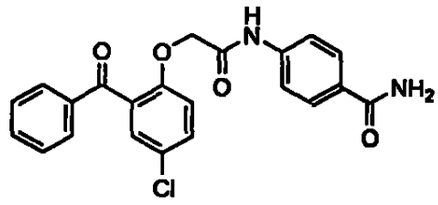
167

Se utilizaron ácido carboxílico 105, N1-[2-(dietilamino)etil]-4-aminobenzamida, HOBt, EDAC y DMF de acuerdo al procedimiento general I El producto se purificó por cromatografía

1210
1964 951

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

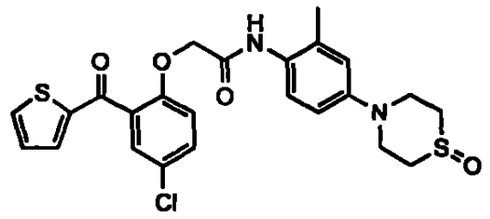


168

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

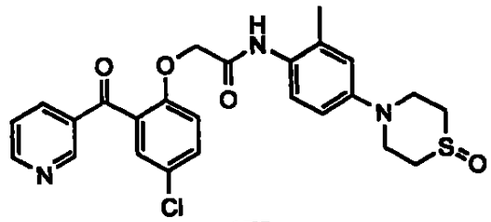
124
4962 952



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)

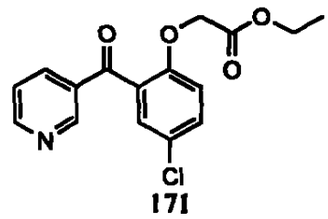
Ejemplo 79



170

1212
1963 1953

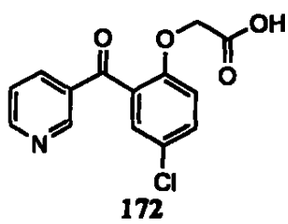
Paso A



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)

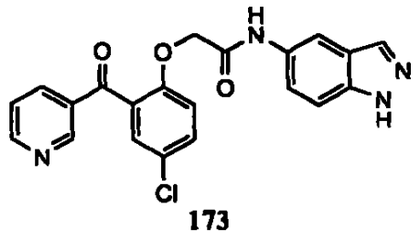
Paso B



172

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



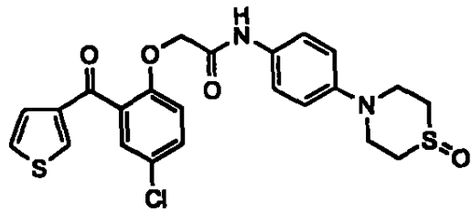
173

Se utilizaron ácido carboxílico 172 (0 10 g, 0 34 mmol), 5-aminoindazol (0 045 g, 0 34 mmol), HOBt (0 046 g, 0 34 mmol), EDAC (0 19 g, 0 34 mmol), Et_3N (0 1 mL, 0 68 mmol) y DMF anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento gereral IV El tratamiento del aceite resultante con eter dietílico 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,

1214 - 4965. 1955

J = 9 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 9 Hz, 1H), 4 70 (s, 2H) MS (ES) 407 (M^+)

Ejemplo 81



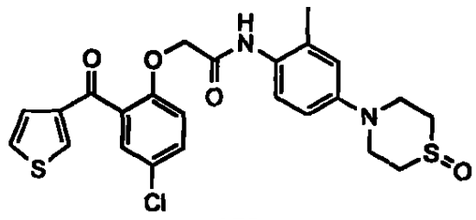
174

Se utilizaron ácido carboxilico 119 (0 15 g, 0 51 mmol), amina 399 (0 11 g, 0 51 mmol), HOBt (0 07 g, 0 51 mmol), EDAC (0 1 g, 0 51 mmol), Et_3N (0 14 mL, 0 10 g, 1 0 mmol) y DMF anhidro (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 2% de MeOH CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un aceite amarillo El tratamiento del aceite con eter dietilico proporcionó el 174 (0 065 g, 26%) como un sólido amarillo palido ^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,

1215...
1966 1956

2H), 3 50 (m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 66 (m, 2H) MS (ES) 489 (M^+)

Ejemplo 82

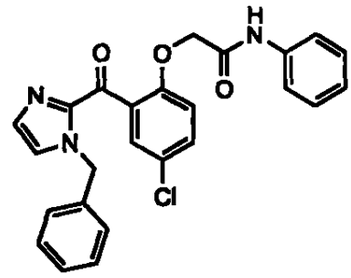


175

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

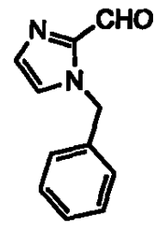
(m, 2H), 2 87 (m, 2H), 2 65 (m, 2H), 2 01 (s, 3H) MS (ES) 503 (M^+)

Ejemplo 83



176

Paso A



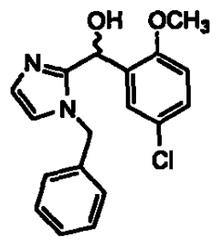
177

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrogeno 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

KZFF. 1768/1958

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 presion reducida para proporcionar el 177 (2 1 g, 88%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 68 (s, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 30 (m, 4H), 7 16 (d, J = 7 Hz, 2H), 5 57 (s, 2H)

Paso B



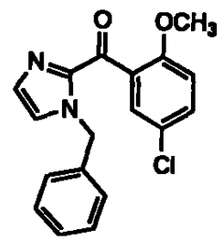
178

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrogeno 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-

1248-1959
1969

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 organicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y concentraron bajo presion reducida para proporcionar el **178** (1 5 g, 42%) como un solido 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

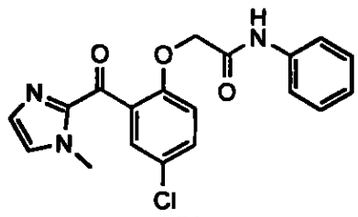


179

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno sobre demanda, se colocaron alcohol **178** (1 5 g, 4 6

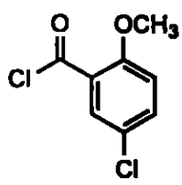
1214
49-7-1960

Ejemplo 84



181

Paso A



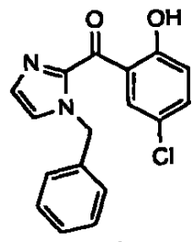
182

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** (9 0 g, 97%) como un aceite amarillo El producro se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso B

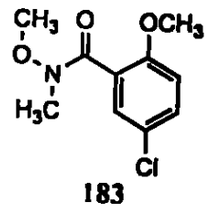
mmol), CH_2Cl_2 (55 mL) y MnO_2 (4 0 g, 46 mmol) La reacción se dejó agitar por 30 min, después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el 179 (1 5 g, >99%) como un gel claro ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

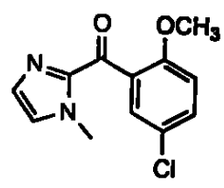
Se utilizaron anisol 179 (1 5 g, 4 6 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL) y BBr_3 (12 ml de una solución 1 0M en CH_2Cl_2, 11 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general IX El aceite café resultante se filtro a traves de una almohadilla de silica gel usando CH_2Cl_2 como eluyente y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el 180 (0 9 g, 64%) como un



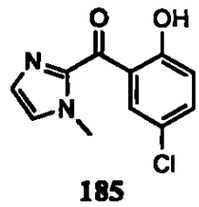
183

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



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)

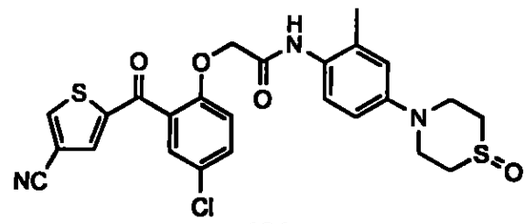
Paso E

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 reaccion se dejo agitar a reflujo por 18-24 h, despues de este tiempo la reacción se

1223
4974
1964

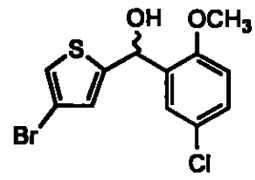
vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo Los orgánicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3 1 hexano/EtOAc a 1 3 hexanos/EtOAc como un gradiente de solvente para proporcionar el **181** (0 065 g, 25%) como un solido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10 06 (s, 1H), 7 55 (m, 5H), 7 29 (t, J = 8 Hz, 2H), 7 10 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 4 02 (s, 3H)

Ejemplo 85



186

Paso A

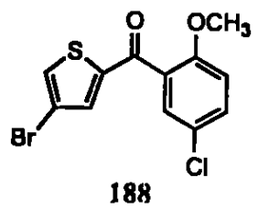


187

1224
1975 1965

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora, un embudo de adición y nitrogeno 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 enfrio a -78°C por medio de un baño acetona/hielo seco Se adicionó por goteo N-butillitio (45 mL de una solución 1 6M en hexanos, 72 mmol) y la reacción se dejó agitar por 30 min a -78°C Se adicionó 4-bromo-2-tiofencarboxaldehido (15 g, 79 mmol) y la temperatura de reacción se mantuvo a -78°C Cuando se juzgo estar completa, la reacción se enfrio 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 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

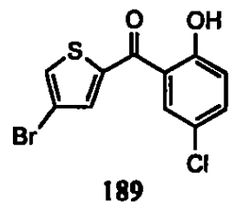


188

1225
1976, 1966

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 reaccion 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 uso 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



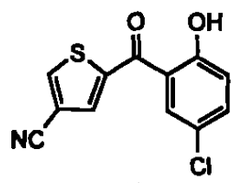
189

Se utilizaron anisol **188** (2 3 g, 7 0 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL), y BBr_3 (21 mL de una solucion 1 0 M en CH_2Cl_2, 21 mmol) de acuerdo al

1226.
4977 1967

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



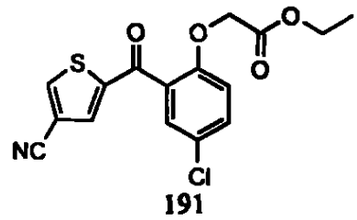
190

En un matraz de fondo redondo equipado con un abarra agitadora y nitrogeno 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 vertio 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

~~2271~~
~~4978~~ 1968

eliminaron bajo presión reducida El aceite cafe resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 5% MeOH/CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el **190** (0 5 g, 29%) como un solido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 17 (s, 1H), 8 26 (s, 1H), 7 85 (s, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 51 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 9 Hz, 1H)

Paso E



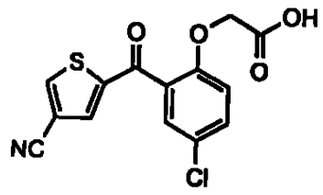
191

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 purificacion adicional ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 00 (s, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 62 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7 54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7 17

1220
4979
1969

(d, J = 9 Hz, 1H), 4 81 (s, 2H), 4 07 (m, 2H), 1 21 (m, 3H)

Paso F



192

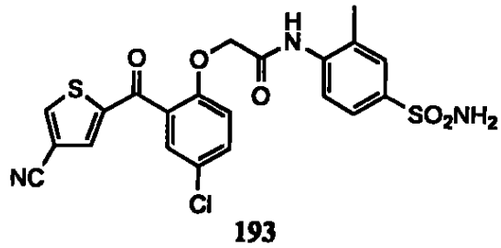
Se utilizaron éster **191** (0 7 g, 2 mmol), THF (10 mL), agua (5 mL), EtOH (5 mL) y LiOH (0 2 g, 5 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **192** (0 5 g, [illegible] como un gel naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

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 86

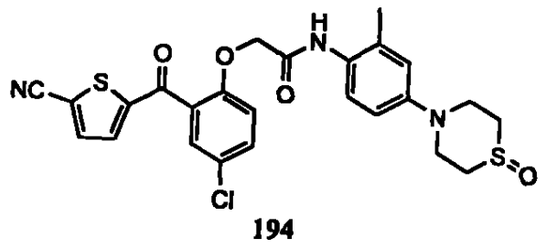


193

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adicionaron el ácido **192** (0 36 g, 1 1 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) y cloruro de oxalilo (0 1 mL, 0 14 g, 1 1 mmol) La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó N,N-dimetilformamida (1-2 gotas) La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 30-60 min, despues 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 juzgo estar completa, la reaccion 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 eter dietilico para proporcionar el **193** (0 11 g, 20%) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 45 (s, 1H), 8 95 (s, 1H), 8 11 (s, 1H), 7 61 (m, 6H), 7 23 (s, 2H), 4 87 (s, 2H), 2 23 (s, 3H)

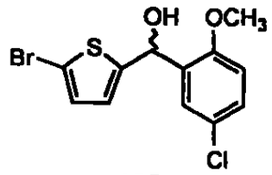
Ejemplo 87



194

Paso A

1231
1982
1972

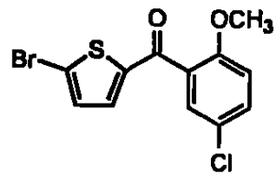


195

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición y nitrogeno a demanda se adicionó 2-bromo-4-cloroanisol (9 8 mL, 15 7 g, 71 3 mmol) y éter dietilico (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 reaccion se dejo agitar a -78°C, después del cual se adicionó 5-bromo-2-tiofencarboxaldehido (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 organicos 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

T252
4983.1973

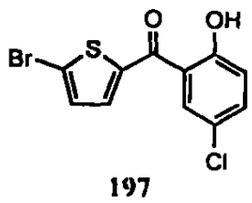
Paso B



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 concentro 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)

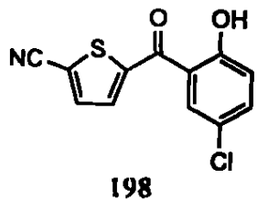
Paso C



197

Se utilizaron anisol **196** (8 2 g, 25 mmol), CH_2Cl_2 (175 mL), y BBr_3 (74 mL de una solucion 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



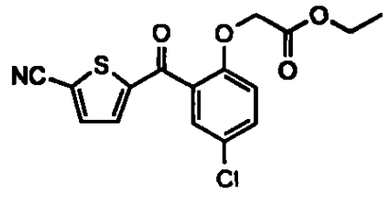
198

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrógeno a demanda se adiciono 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

1234 1975
4985.

calentó a reflujo por 2-5 h Cuando se juzgo 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 organicos se colectaron, se trataron con carbon activado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a traves de una almohadilla de celite y los solventes se eliminaron bajo presion 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 solido 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



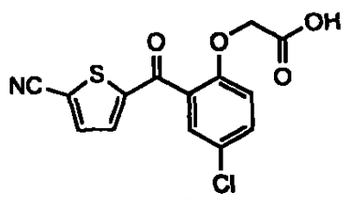
199

Se utilizaron fenol **198** (1 5 g, 5 7 mmol), K_2CO_3 (3 9 g, 29 mmol), bromoacetato de

1235 1976
1986.

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

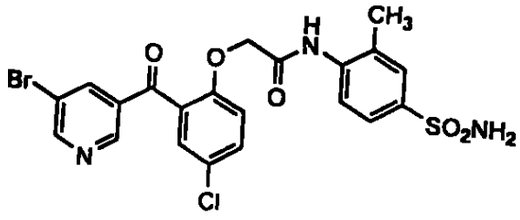
Se utilizaron éster **199** (2 0 g, 5 7 mmol), THF (20 mL), agua (10 mL), EtOH (10 mL) y LiOH (1 0 g, 22 8 mmol) de acuerdo al procedimiento general III para proporcionar el **200** (0 42 g, 23%) como un gel naranja El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso G

Se utilizaron ácido carboxílico **200** (0 42 g, 1 3 mmol), amina **399** (0 36 g, 1 6

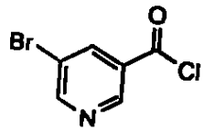
mmol), HOBt (0 22 g, 1 6 mmol), EDAC (0 388 g, 2 0 mmol) y DMF anhidro (7 mL) de acuerdo al procedimiento general IV el aceite café resultante se purificó por cromatografía instantánea usando 2% de $MeOH/CH_2Cl_2$ como eluyente El tratamiento del producto resultante con eter dietilico proporcionó el **194** (0 071 g, 10%) como un solido 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

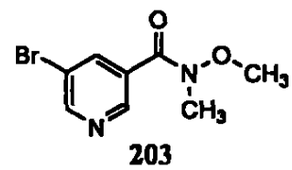
Paso A



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 purificacion 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

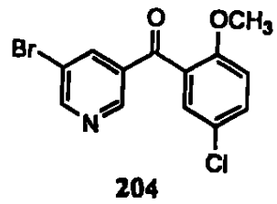


203

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

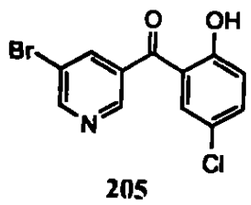


204

Se utilizaron amida **203** (1 8 g, 7 3 mmol), n-butillitio (5 0 mL de una solucion 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 solido 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)

Paso D

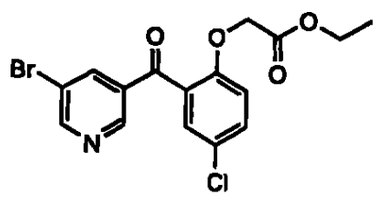
12291
1990
1980



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 $(M-H)^-$

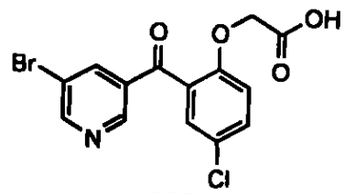
Paso E



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 purificacion 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 trato con éter dietílico para

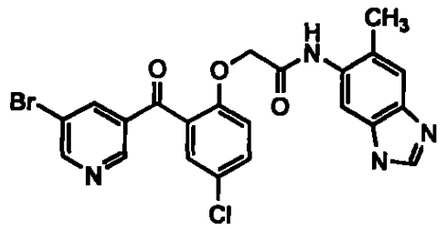
producir el **207** (0 2 g, 42%) como un sólido amarillo El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso C

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 $(M-H)^-$

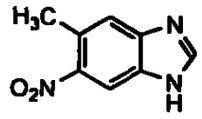
1242
1903
1983

Ejemplo 89



208

Paso A



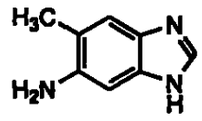
209

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 recristalizo usando 1 1 metanol agua, haciendo

1243 1984
1904.

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 plastico equipado con una barra agitadora, se adiciono 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 juzgo estar completa, la reacción se filtró a traves 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

124
4905.
1985

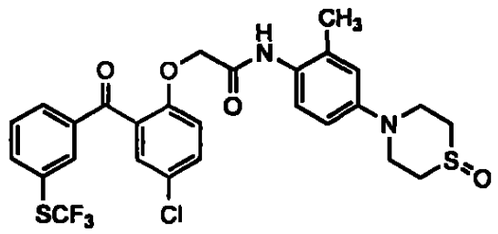
210(1 0 g, 57%) como un sólido color rosa A temperatura ambiente, el producto existe como una mezcla de tautómeros ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 100°C) δ 11 60 (bs, 1H), 7 79 (s, 1H), 7 20 (s, 1H), 6 82 (s, 1H), 4 39 (bs, 2H), 2 20 (s, 3H) MS(ES) 148 $(M+H)^+$

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 65 (m, 2H), 8 30 (s, 1H), 8 12 (s, 1H), 7 66 (c, 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 $(M+H)^+$

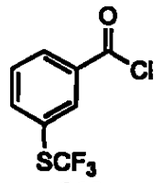
Ejemplo 90

1245 1986
4906



211

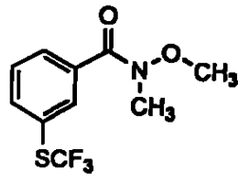
Paso A



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

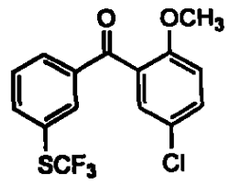


213

1245.1989
4909

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



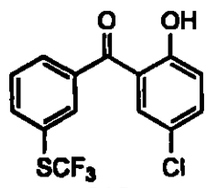
214

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 instantanea usando 7 3 de hexanos acetato de etilo como eluyente para producir el **214** (0 56

1247,
4908.
1988

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

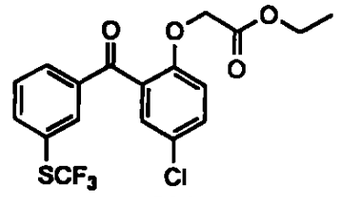


215

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 $(M-H)^-$

1248
4909 1989

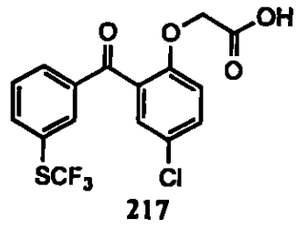
Paso E



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 caracterizacion adicional

Paso F



217

Se utilizaron éster **216** (0 6 g, 1 4 mmol), LiOH (0 15 g, 3 64 mmol) y una solución

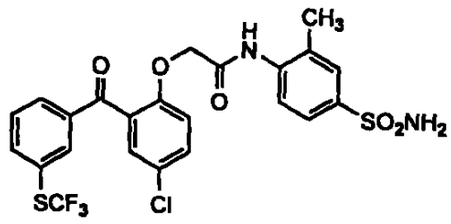
de THF, EtOH, y agua (15 mL) de acuerdo al procedimiento general III El aceite amarillo resultante se trató con hexanos para producir el **217** (0 2 g, 36%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 13 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 8 06 (s, 1H), 7 92 (d, J = 7 2 Hz, 1H), 7 60 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 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 acido **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 purifico por cromatografia 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 solido beige ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 92 (s, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 96 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7 94 (d, J = 1 2 Hz, 1H), 7 64 (m, 2H), 7 49 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 7 20 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 6 81

(d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 75 (dd, J = 2 4, 8 8 Hz, 1H), 4 65 (s, 2H), 3 69 (m, 2H), 3 51 (m, 2H), 2 86 (m, 2H), 2 64 (m, 2H), 1 96 (s, 3H) MS(ES) 597 (M^+), 596 $(M-H)^-$

Ejemplo 91



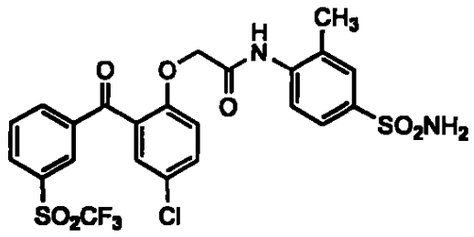
218

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 lavo 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

4912 1992

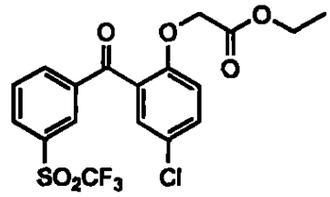
(m, 3H), 4 80 (s, 2H), 2 16 (s, 3H) MS(ES) 559 (M^-)

Ejemplo 92



219

Paso A



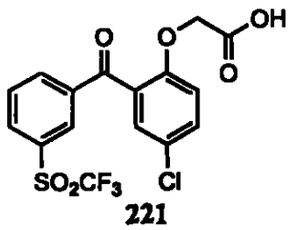
220

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrógeno a demanda, y un embudo de adicion, se colocaron el éster 216 (0 56 g, 1 34 mmol) y CH_2Cl_2 (25 mL) y la mezcla de reaccion se enfrió a 0°C Una solución de acido m-cloroperoxibenzoico en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó por goteo por medio del embudo de adicion y la mezcla resultante se dejó agitar a 0°C por 0 5 h, después de este tiempo se dejó

1257
4913.
1993

calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 16 h adicionales Cuando se juzgo estar completa, la reacción se enfrió con 10% de una solucion de metabisulfito de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 Los orgánicos se colectaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el 220 (0 56 g, 39%) como un aceite amarillo palido El producto se uso 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

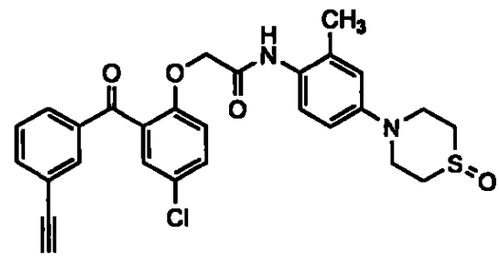
1994

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 uso en el siguiente paso sin purificacion o caracterizacion adicional

Paso C

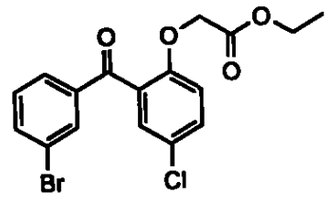
Se utilizaron ácido **221** (100 mg, 0 24 mmol), cloruro de oxalilo (0 023 mL, 33 mg, 0 26 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **466** (41 mg, 0 22 mmol), $NaHCO_3$ (100 mg, 1 2 mmol), acetona (10 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **219** (72 mg, 51%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 34 (s, 1H), 8 01 (s, 1H), 7 96 (m, 2H), 7 61 (m, 6H), 7 49 (s, 1H), 7 23 (m, 2H), 4 76 (s, 2H), 2 12 (s, 3H)

Ejemplo 93



222

Paso A

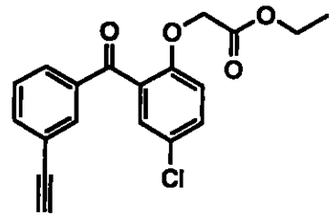


223

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)

1255-1996
4916

Paso B



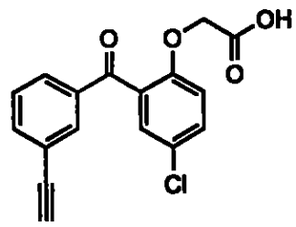
224

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 dejo agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, lavaron con aqua 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 dejo agitar a temperatura ambiente por 10 min,

1256
4917.
1997

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%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 2H), 7 44 (s, 1H), 7 34 (m, 1H), 7 09 (d, J = 9 2 Hz, 1H)), 4 74 (s, 2H), 4 04 (m, 2H), 1 11 (m, 3H) MS(ES) 343 (M^+)

Paso C



225

Se utilizaron éster **224** (0 69 g, 2 0 mmol), LiOH (0 2 g, 5 0 mmol) y una solucion de THF, EtOH, y agua (12 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **225** (C 37 g, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13 30

1257
4918, 1998

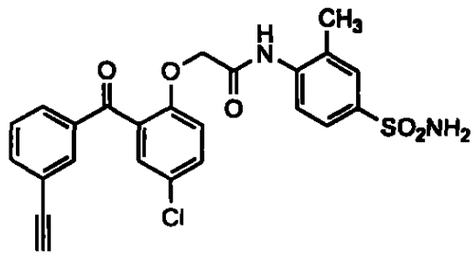
(bs, 1H), 7 86 (s, 1H), 7 73 (m, 2H), 7 54 (m, 2H), 4 62 (s, 2H), 4 25 (s, 1H)

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 cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ como eluyente y se trató con varias porciones de hexanos para producir el **222** (17 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8 86 (s, 1H), 7 75 (m, 2H), 7 70 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 60 (dd, J = 2 8, 9 2 Hz, 1H), 7 49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7 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^+)

1250
1949
1999

Ejemplo 94



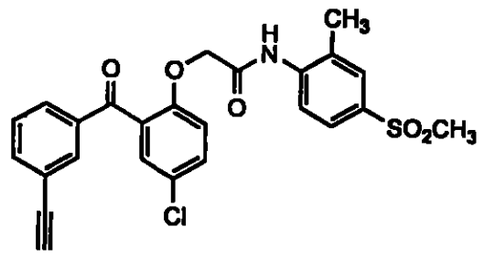
226

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 instantanea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **226** (20 mg, 16%) como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 77 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 70 (d, J = 7 6 Hz, 1H), 7 58 (m, 4H), 7 45 (m, 2H), 7 22 (m, 3H), 4 77 (s, 2H), 4 27 (s, 1H), 2 13 (s, 3H) MS(ES) 482 (M^+), 481 (M-h)

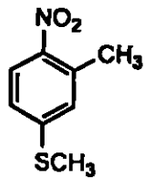
1259
2000
4920

Ejemplo 95



227

Paso A



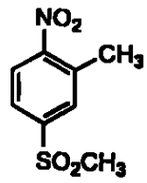
228

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 organicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se trataron con carbon activado, se filtraron a través de celite

1260 2001
1921

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



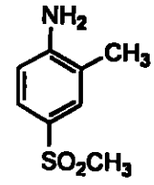
229

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 adiciono por goteo por medio de un embudo de adicion 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

1261 2002
1922

reaccion se enfrió con 10% de solución metabisulfito de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 Los organicos 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 adiciono 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

128
1425.
2003

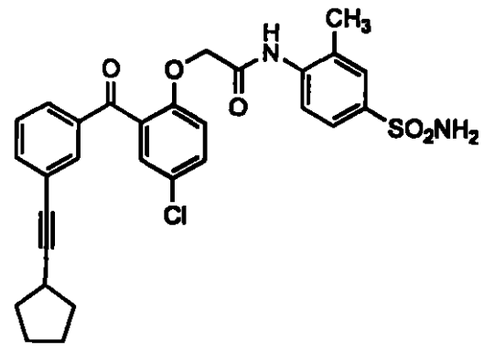
filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un material cristalino El residuo se lavo varias con éter dietílico para producir el **230** (1 3 g, >99%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 36 (m, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 5 81 (s, 2H), 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 acido, anilina **230** (63 mg, 0 34 mmol), $NaHCO_3$ (143 mg, 1 7 mmol), acetona (7 mL), y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **227** (8 mg, 5%) como un solido 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

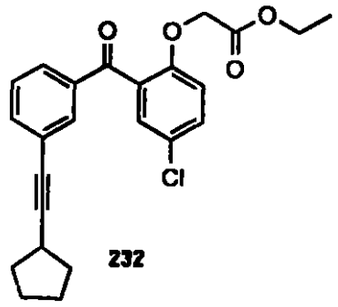
(s, 2H), 4 29 (s, 1H), 3 27 (s, 3H), 2 18 (s, 3h) MS ES) 481 $(M-H)^-$

Ejemplo 96



231

Paso A



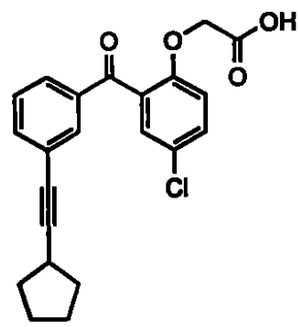
232

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y nitrogeno a demanda se adicionaron el ester **223** (0 2 g, 0 5 mmol), ciclopentilacetileno (52 mg, 0 55 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0 035 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0 11 mmol),

1269
4925.
2005

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

L265
4926
2006

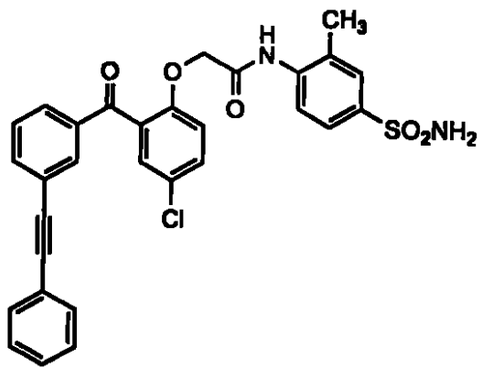
Se utilizaron éster **232** (0 13 g, 0 32 mmol), LiOH (33 mg, 0 79 mmol) y una solución de THF, EtOH, y agua (8 mL) de acuerdo al procedimiento general III para producir el **233** (0 15 g, >99%) El producto se usó en el siguiente paso sin purificación o caracterizacion adicional

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 purifico por cromatografia instantanea usando 5% de MeOH $CHCl_3$ para producir el **231** (88 mg, 43%) como un solido 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)

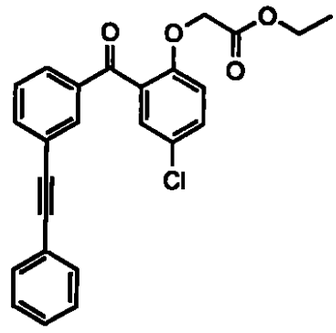
1266/1
4927
2007

Ejemplo 97



234

Paso A



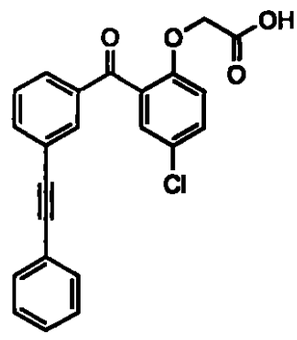
235

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

1267
4928
2008

completa, la mezcla de reacción se vertio en acetato de etilo y agua Los orgánicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 8 2 hexanos acetato de etilo para producir el **235** (150 mg, 72%) como un aceite verde ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7 87 (d, J = 4 8 Hz, 1H), 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 ester **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

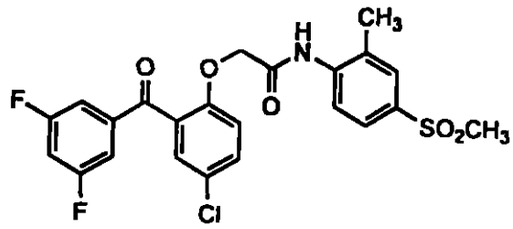
1266
4929
2009

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 filtro 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



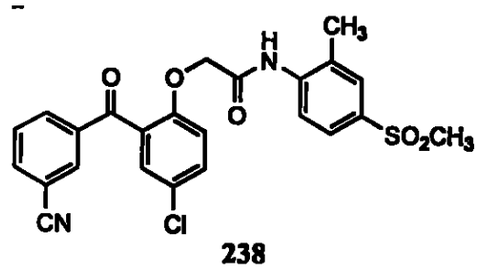
237

Paso A

Se utilizaron acido **49** (120 mg, 0 37 mmol), cloruro de oxalilo (0 035 mL, 50 mg, 0 40 mmol), N,N-dimetilformamida (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 mL) de acuerdo al procedimiento general V para producir el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **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^-)

1270-2011
1931

Ejemplo 99

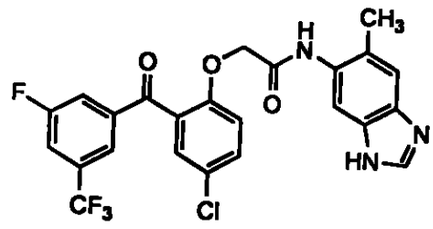


238

Se utilizaron ácido **129** (120 mg, 0 38 mmol), cloruro 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 acido, 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 $(M-H)^-$

12X 2012
4932

Ejemplo 100

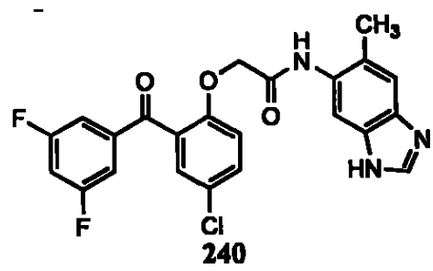


239

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 purifico por cromatografia instantánea usando 3% de MeOH 1% Et_3N CH_2Cl_2 como eluyente para producir el **239** (60 mg, 15%) como un sólido blanco A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautómeros ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12 27 (m, 1H), 9 15 (m, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7 87 (m, 2H), 7 66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7 45 (m, 3H), 4 74 (s, 2H), 2 12 (m, 3H) MS(ES) 506 (M^+), 507 $(M+H)^+$

1233-2013
1933

Ejemplo 101

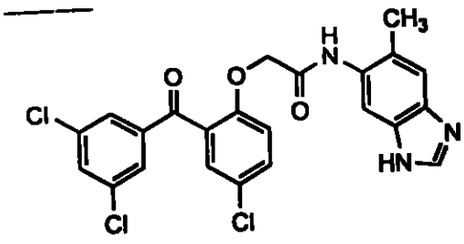


240

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 tautomeros ^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 $(M-H)^-$

H23
2014
4934

Ejemplo 102

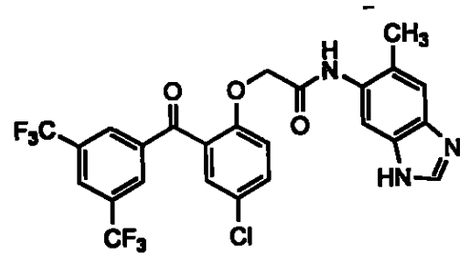


241

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 acido 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 purifico 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 $(M-H)^-$

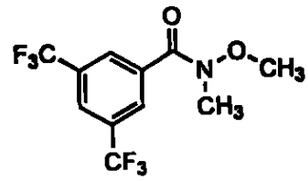
1274 2015
1935.

Ejemplo 103



242

Paso A

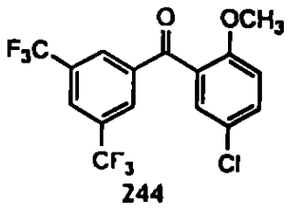


243

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 purificacion 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

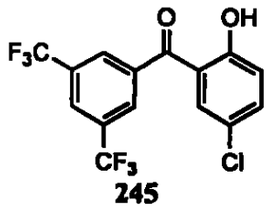
1225 2016 4936



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 cromatografia instantanea 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

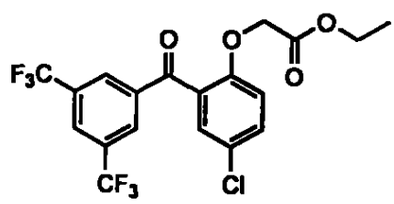


245

12/6/2017
4937.

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



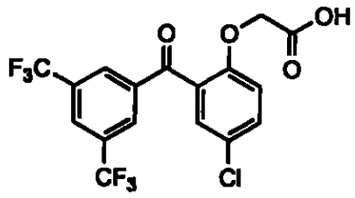
246

Se utilizaron fenol **245** (3 2 g, 8 7 mmol), bromoacetato de etilo (1 1 mL, 1 6 g, 9 5 mmol), $K CO_3$ (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),

2018
4938.

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 trato con eter dietílico para producir el **247** (3 1 g, 86%) como un solido 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)

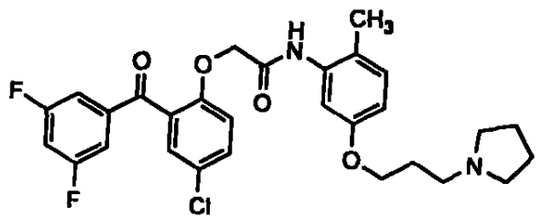
Paso F

Se utilizaron **247** (150 mg, 0 35 mmol), HOBt (47 mg, 0 35 mmol), EDAC (67 mg, 0 35 mmol),

1278/2019
4939

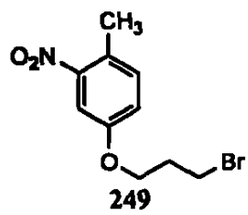
anilina **210** (52 mg, 0 35 mmol), y N,N-dimetilformamida (5 mL) de acuerdo al procedimiento general IV El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 3% de MeOH CH_2Cl_2 como eluyente para producir el **242** (9 mg, 5%) como un sólido blanco A temperatura ambiente el producto existe como una mezcla de tautomeros ^{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 .3 (s, 3H) MS(ES) 556 (M^+), 557 $(M-H)^-$

Ejemplo 104



248

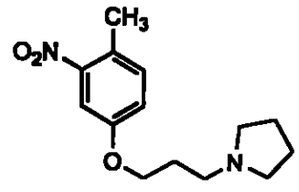
Paso A



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 dejo agitar a temperatura ambiente por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reaccion 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

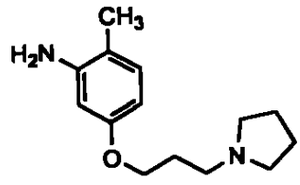


250

1280 2021
4941

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 organicos se colectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y el solvente se elimino bajo presión reducida para producir el **250** (1 24 g, 89%) como un aceite café El producto se uso en el siguiente paso sin purificación o caracterización adicional

Paso C



251

A un recipiente de reacción cubierto con plastico equipado con una barra agitadora, se adicionó el compuesto **250** (1 3 g, 4 9 mmol),

DBI 2022
4942

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 trato con un cantidad pequeña de acetato de etilo y hexanos y el precipitado resultante se filtro 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)

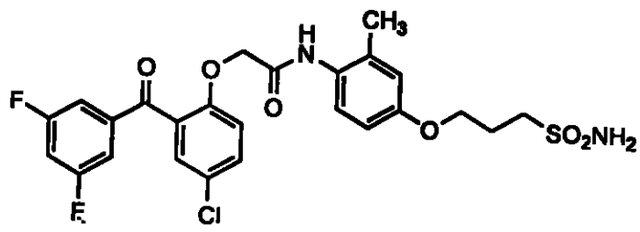
Paso D

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

1287
4943
2023

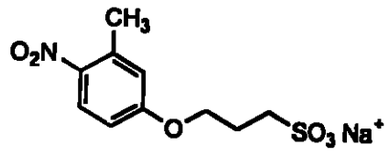
el cloruro ácido Se utilizaron el cloruro ácido, anilina **251** (87 mg, 0 37 mmol), $NaHCO_3$ (155 mg, 1 85 mmol), acetona (8 mL) y agua (0 5 mL) de acuerdo al procedimiento general VI El aceite amarillo resultante se trato con pentanos para producir el **248** (92 mg, 46%) como un sólido amarillo palido ^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

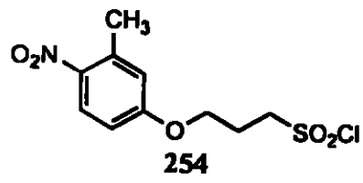
1283
1944
2024

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 dejo calentar a temperatura ambiente, se calentó a 40°C por 15 min , y luego se dejo 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 lavo 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

1284
1945
2025

= 6 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 2 52 (s, 3H), 2 04 (m, 2H)

Paso B



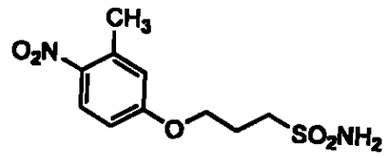
254

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, un embudo de adición, y nitrogeno a demanda se adicionó la sal del ácido sulfonico 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, despues 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 filtro y se colocó en un horno a vacio para producir el 254 (8 7 g, 80%) como un

1946

solido 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



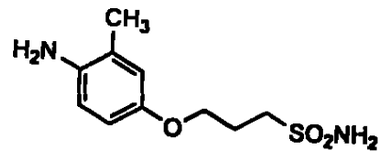
255

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 adiciono por goteo cloruro de sulfonilo **254** (2 g, 6 8 mmol) y la reacción se dejo agitar a 0°C por 15 min, después de este tiempo la reacción se 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

1006 2027
1977

presion 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 plastico equipado con una barra agitadora, se adiciono 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 presion reducida para proporcionar el **256** (0 25 g, 98%) como un sólido café palido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 80 (s, 2H), 6 54 (s, 1H), 6 49

1187-2018
4948

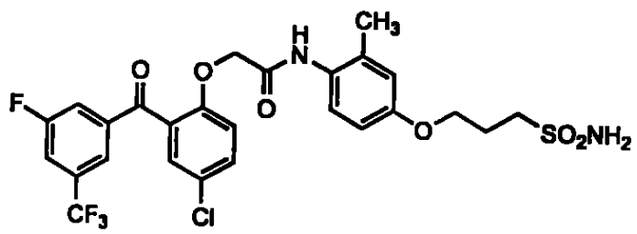
(s, 2H), 4 34 (s, 2H), 3 89 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 58 (m, 2H), 3 05 (m, 2H), 1 99 (m, 5H)

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 acido 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^+)

~~1999~~ 2029
~~1949~~

Ejemplo 106



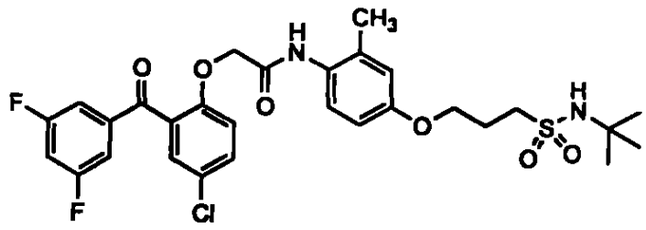
257

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 acido 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^+) Analisis calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_6ClF_4S$ C, 51 79, H,

1289, 2030
4950

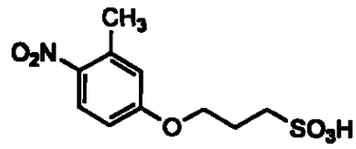
3 84, N, 4 65 Encontrado C, 51 91, H, 3 88, N, 4 66

Ejemplo 107



Paso A

258

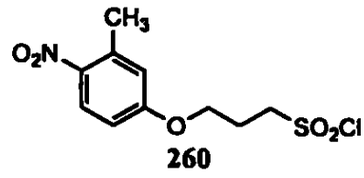


259

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 presion 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



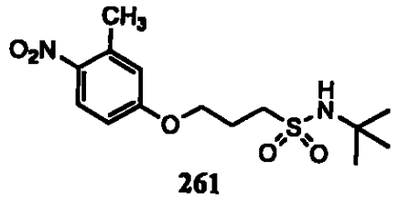
260

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

PCT 2032
4952

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 presion 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



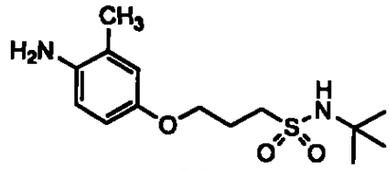
261

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

1297
2033
4953

con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presion 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 plastico 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 traves 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)

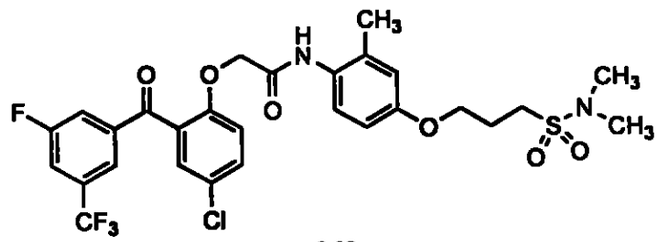
Paso E

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 acido 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 purifico por cromatografia instantánea usando 5% de MeOH CH_2Cl_2 para producir el **258** (28 mg, 12%) como un solido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d 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,

LEK-2035
4955.

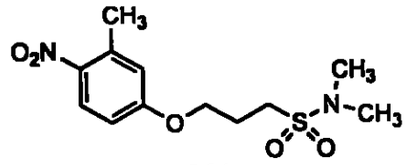
2H), 2 00 (s, 3H), 1 22 (s, 9H) MS(ES) 608 (M-H)⁻

Ejemplo 108



263

Paso A

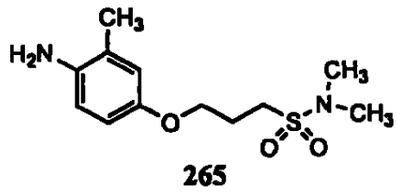


264

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 reaccion por 1 h, despues de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 y agua Los organicos se colectaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron bajo presion

reducida para producir el **264** 82 1 g, 54%) como un solido 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 plastico equipado con una barra agitadora, se adiciono 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 coloco en un aparato de hidrogenacion a 50 psi por 24 h Cuando se juzgo estar completa, la mezcla de reacción se filtró a tra es de un tapon 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

1296 2037 A957

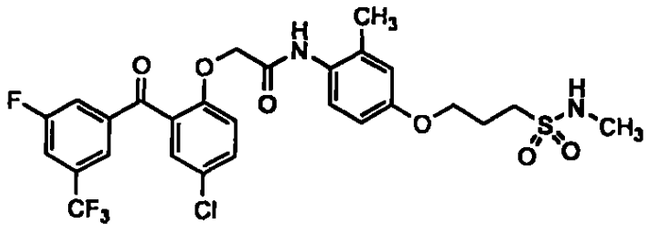
siguiente paso sin purificacion o caracterización adicional

Pasc 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), Na_2CO_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 solido 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^+)

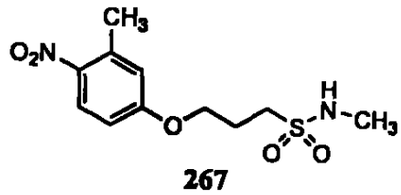
1297
2038
4958

Ejemplo 109



266

Paso A



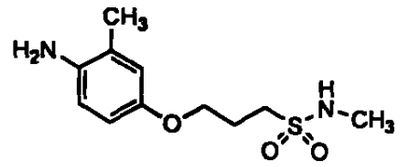
267

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un tubo de dispersión de gas se adicionó cloruro de sulfonilo **260** (3 2 g, 0 011 mol) y cloruro de metileno (75 mL), y la reaccion se enfrió a 0°C El gas de metilamina se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción por 1 h, después de este 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 volvio a cristalizar a partir de metanol para producir el **267** (2 0 g, 63% como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (300

1296 2039
4959

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 reaccion se filtró a traves de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presion 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),

D99-2040
4960

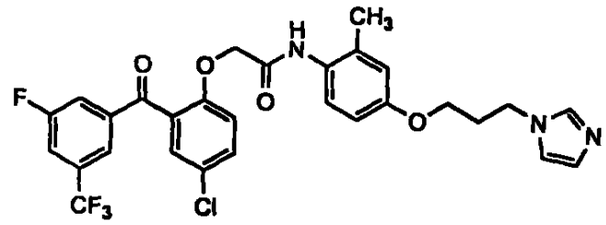
3 88 (t, J = 6 4 Hz, 2H), 3 08 (m, 2H), 2 53 (d, J = 5 Hz, 3H), 1 95 (m, 5H)

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 acido Se utilizaron el cloruro acido, amina 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 = 8 8 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 (t, 2H), 3 10 (t, J = 8 Hz, 2H), 2 54 (d, J = 5 Hz), 2 0 (m, 5H) MS(ES) 617 (M^+)

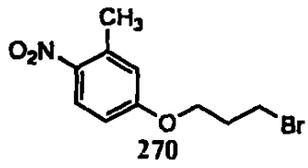
1300 2041 4961

Ejemplo 110



269

Paso A



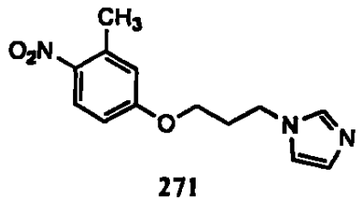
270

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

1305 2042
4962

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

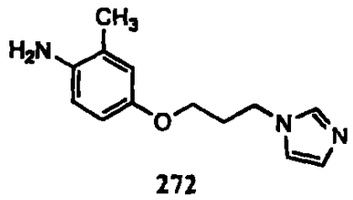


271

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 purifico 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 plastico equipado con una barra agitadora, se adiciono 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 coloco en un aparato de hidrogenacion a 55 psi por 2 h Cuando se juzgó estar completa, la mezcla de reaccion se filtró a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron bajo presion 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),

1303 2044 4964

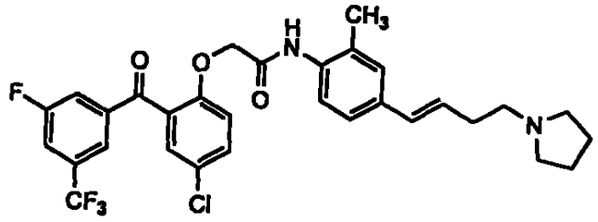
6 54 (s, 1H), 6 48 (s, 2H), 4 44 (bs, 2H), 4 06 (t, J = 6 8 Hz, 2H), 3 70 (t, J = 6 Hz, 2H), 2 03 (m, 2H), 1.99 (s, 3H)

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 $(M+H)^+$

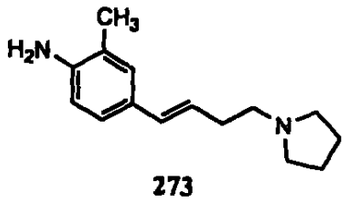
1304 2045
1965

Ejemplo 111



272

Paso A



273

A un recipiente de reacción con un tubo de sellado equipado con una barra agitadora y nitrogeno 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 dejo agitar a 80°C por 18 h Cuando se juzgó estar completa, la reacción se filtro a traves de una almohadilla de celite y el filtrado se vertió en acetato de etilo y agua

1905 2046
1966

Los organicos 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 cromatografia 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 $(M+H)^+$

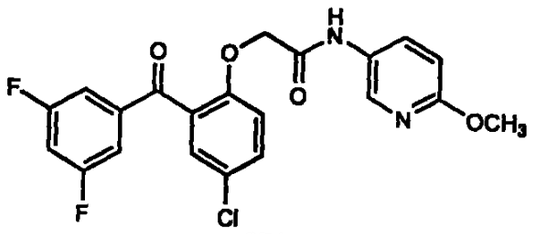
Paso B

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%)

1806 2047
1967

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

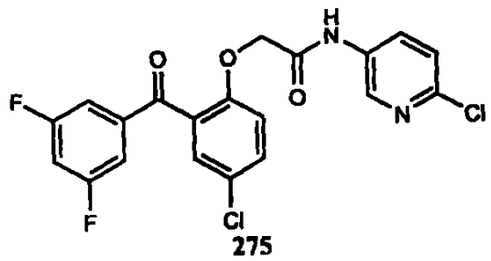


274

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del acido **49** (0 51 mmol), y 5-amino-2-metoxipiridina (0 04 mL, 0 44 mmol) La purificación por cromatografia instantanea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente, seguido por la trituracion con eter 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)

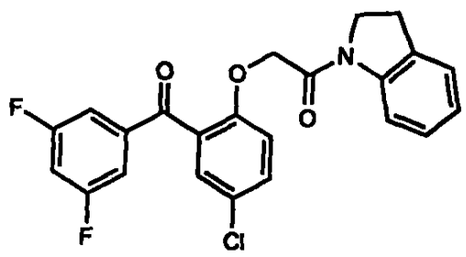
Ejemplo 113



275

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del acido **49** (0 51 mmol), y 5-amino-2-metoxipiridina (0 05 mL, 0 44 mmol) La purificación por cromatografia instantánea usando 25% acetato de etilo/hexano como eluyente seguido por la trituración con eter 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)

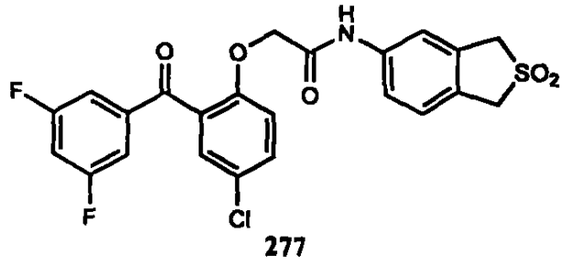
Ejemplo 114



276

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VI a partir del acido **49** (0 51 mmol), e indolina (0 05 mL, 0 44 mmol) La purificacion por cromatografia instantanea 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

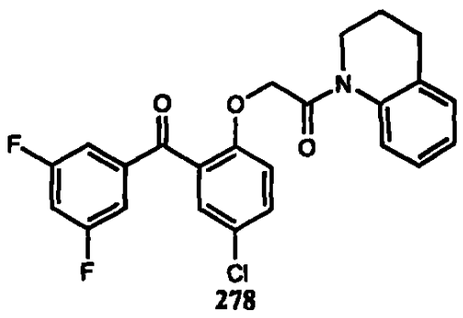
Ejemplo 115



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

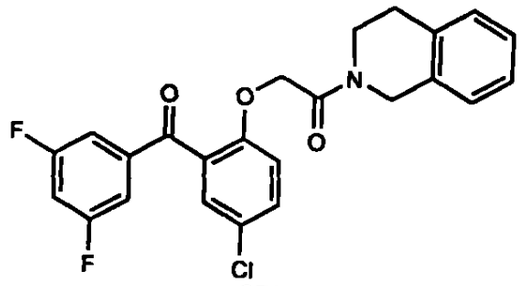


278

Se preparó el compuesto del título 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



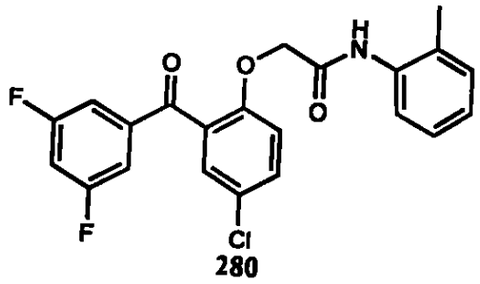
279

Se preparo 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

BK 2052
4972

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

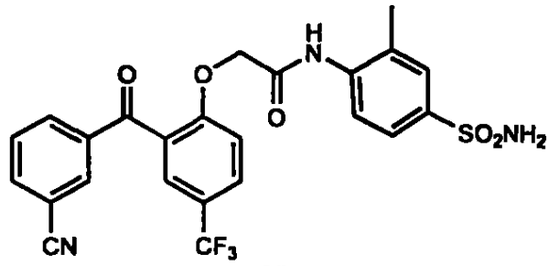


280

Se preparó el compuesto del título de conformidad con el Procedimiento General VI a partir del acido **49** (0 50 mmol) y *o*-toluidina (0 05 mL, 0 43 mmol) El aislamiento por cromatografia instantánea usando acetato de etilo/hexano al 10% como el eluyente dio **280** (0 12ı g, 58%) MS (ES+) *m/z* 416 (M+H), 438

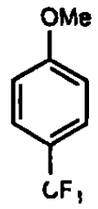
(M+Na), MS(ES-) m/z 414 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 30 (br s, 1H), 7 71 (d 1H), 7 53 (dd, 1H), 7 36 (d 1H), 7 34-7 31 (m, 2H), 7 22-7 17 (m, 2H), 7 09 (app t, 1H), 7 05-7 01 (m, 2H), 4 77 (s, 2H), 2 18 (s, 3H) ppm

Ejemplo 119



281

Etapa A



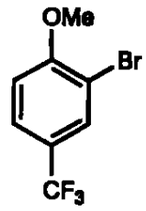
282

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

1313 2054
4974

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 dividio 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%) H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 55 (d, 2H), 6 96 (d, 2H), 3 85 (s, 3H)

Etapa B

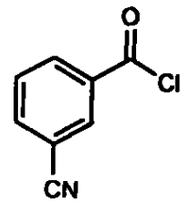


283

Se agrego bromo (4 1 mL, 79 mmol) en forma de gotas a una solucion 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 reaccion se agitó unas 23 horas

adicionales a temperatura ambiente, después, se agrego $NaHSO_3$ al 10% (acuoso), hasta que la mezcla de reaccion 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 cromatografia instantanea usando acetato de etilo/hexano al 2% como eluyente dio **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



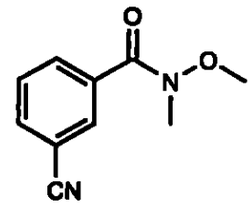
284

Se agrego cloruro de oxalilo (48 mL, 96 5 mmol) en forma de gotas durante 1 hora a una solucion 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

1315 2056
4976.

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



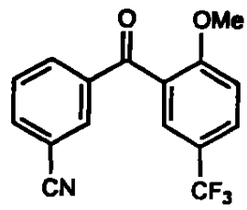
285

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 reaccion se diluyo con 150 mL de acetato de etilo y se lavó con dos porciones de 100 mL de agua y una pequeña porcion de salmuera La capa organica entonces se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 285 (6 381 g, 90%)

1316 2057
4977

^{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



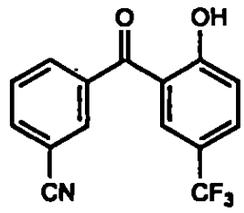
286

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 eter a -78°C durante 15 minutos La mezcla de reaccion 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 continuo agitando por 4 67 horas La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con la adición lenta de 20 mL de agua, se agito abierta al aire por 45 minutos,

~~BF 2058~~
~~1978~~

y se dividió entre 100 mL de éter y 100 mL de agua La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtro y se concentró *in vacuo*, para dar 4 036 g de un liquido naranja La purificación por cromatografía instantanea 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) 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 96 (s, 3H)

Etapa F



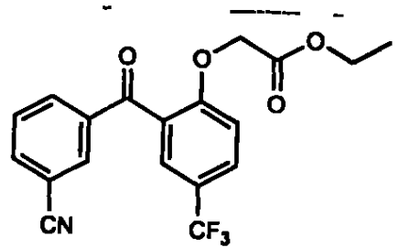
287

El compuesto del titulo (1 781 g, 100%) se preparo 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 purificacion 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,

1318 2059
4999.

1H), 7 21 (d, 1H)

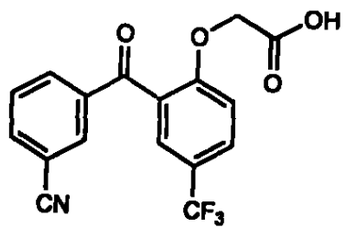
Etapa G



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

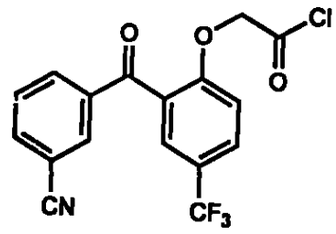


289

1519 2060
4980

Se preparó el compuesto del título (1 758 g, 85%) de conformidad con el Procedimiento General III, a partir del derivado éster **288** (2 2 g, 5 91 mmol) Este intermediario se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 18 (s, 1H), 8 11 (d, 1H), 7 90 (d, 1H), 7 78 (dd, 1H), 7 69 (d, 1H), 7 64 (t, 1H), 7 12 (d, 1H), 4 86 (s, 2H)

Etapa I



290

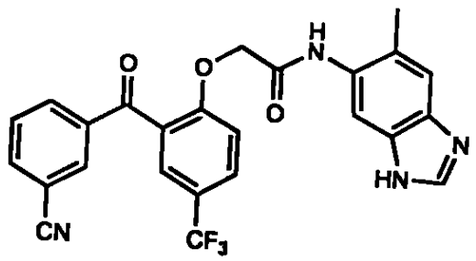
Se preparó el compuesto del título (0 432 g), de conformidad con el Procedimiento General V a partir del derivado del ácido **289** (0 345 g, 0 99 mmol) Este intermediario se usó inmediatamente sin purificación adicional o caracterización

1320
A981 2061

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 dio **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



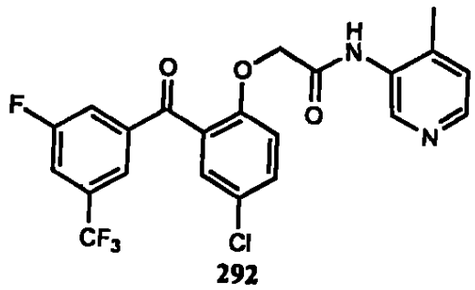
291

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

~~1371~~ 2062
4982

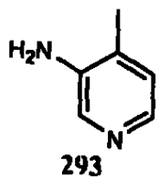
cloruro del ácido **290** (0 49 mmol) y el derivado anilina **210** (0 060 g, 0 41 mmol) La purificacion por cromatografia instantánea usando metanol/cloruro de metileno 1-3%, seguido por cr stalizaci6n a partir de cloruro de metileno/hexano dio **291** (0 046 g, 20%) MS(ES+) *m/z* 479(M+H), MS(ES-) *m/z* 477 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8 18-8 16 (m, 2H), 8 07 (d, 1H), 7 94-7 89 (m, 2H), 7 79 (d, 1H), 7 65 (app t, 1H), 7 62 (s 1H), 7 44-7 41 (m, 2H), 4 85 (s, 2H), 2 20 (s, 3H)

Ejemplo 121



292

Etapa A



293

1327 2063
A983

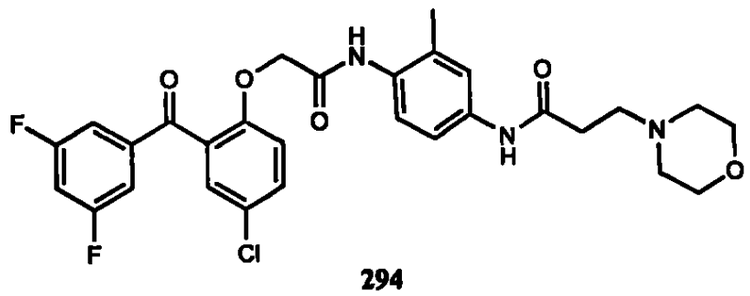
Se agitó una mezcla de 4-metil-3-nitropiridina (1 102 g, 7 24 mmol) y paladio en carbono al 10% (0 096 g) en 20 mL de metanol, se agito a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrogeno de 49 psi por 2 horas La mezcla de reacción entonces se filtro a través de Celite y se concentró *in vacuo* 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 preparo 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 instantanea usando metanol/cloruro de metileno al 0 5-2% como el eluyente dió **292** (0 071 g, 30%) como un solido blanco MS(ES+) *m/z* 467 (M+H), MS(ES-) *m/z* 465 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl) 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,

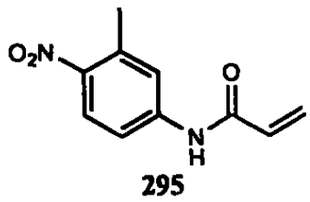
2H), 2 26 (s, 3H) ppm

Ejemplo 122



294

Etapa A



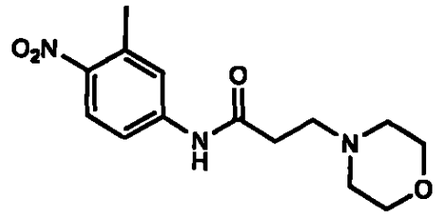
295

Se enfrio 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

1325 2065
1985.

sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar **295** (1 941 g), el cual se usó sin purificacion adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 52 (br s, 1H), 8 01 (d, 1H), 7 75 (d, 1H), 7 65 (dd, 1H), 6 49-6 40 (m, 2H), 5 78 (dd, 1H), 2 60 (s, 3H)

Etapa B



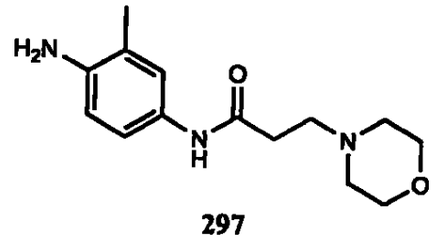
296

Una mezcla del compuesto **295** (6 91 mmol) y morfolina (0 63 mL, 7 26 mmol) en 25 mL de etanol, se calento a reflujo por 2 3 horas La mezcla de reaccion entonces se concentró *in vacuo*, se suspendio en acetato de etilo, y se filtró Lo filtrado se concentro *in vacuo*, se disolvió en acetato de etilo, y se dejo cristalizar La impureza cristalina se removió por filtracion, y lo filtrado se concentro *in vacuo* para dar **296** (1 767 g, 87%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11 24 (br s , 8 03 (d, 1H), 7 54 (d, 1H), 7 43 (dd, 1H),

~~1325~~ 2066
~~1986~~

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

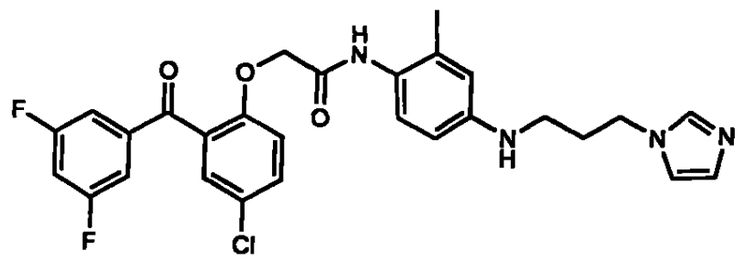
Una mezcla del compuesto **296** (0 202 g, 0 69 mmol) y paladio en carbono al 10% (0 018 g) en 10 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 53 psi por 2 17 horas La mezcla de reacción entonces se filtró a traves de Celite y se concentro in *vacuo* para dar **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)

1326 2067
4987

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 cromatografia 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)

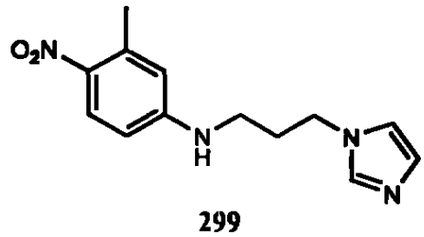
Ejemplo 123



298

1327 2068
4988

Etapa A

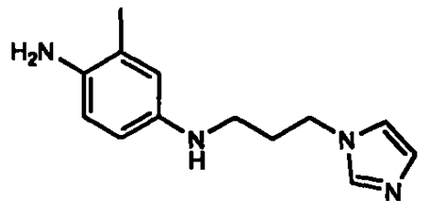


299

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 24 mL, 2 0 mmol), 1-(3-aminopropil)-imidazol (0 41 mL, 3 4 mmol), y bicarbonato de sodio (0 302 g, 3 6 mmol) en 5 mL de piridina y 0 5 mL de agua Se calento a reflujo por 3 horas La mezcla de reaccion entonces se dividio entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo La capa organica se concentro para dar un solido amarillo, el cual se purifico por cristalización a partir de acetato de etilo/etanol para proporcionar **299** (0 255 g, 49%) RMN (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)

1318 2069
4989

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 traves de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **300** (0 166 g, 80%) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl) 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)

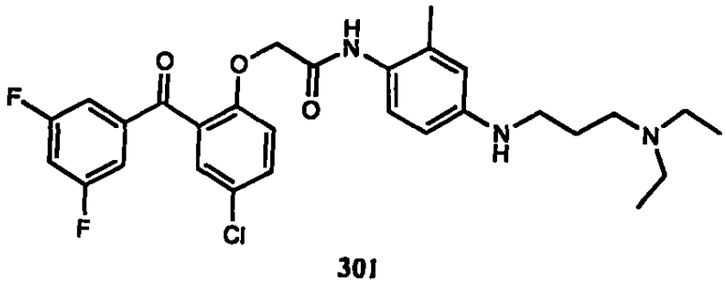
Etapa C

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

~~1319~~ 2070
~~4990~~

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)

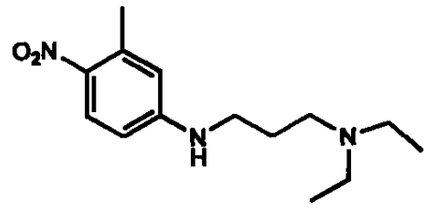
Ejemplo 124



301

1330 2071
4991

Etapa A



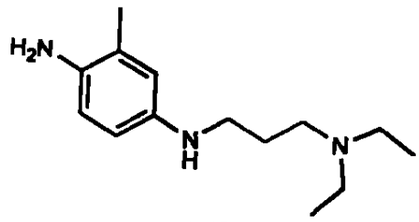
302

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0 37 mL, 3 0 mmol), N,N-dietil-1,3-propandiamina (0 80 mL, 5 1 mmol), y bicarbonato de sodio (0 454 g, 5 4 mmol) en 7 5 mL de piridina y 0 75 mL de agua, se calentaron a reflujo por 3 horas La mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente unas 3 horas adicionales, despues se dividió entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo La capa acuosa se extrajo con unos 20 mL adicionales de acetato de etilo, y las capas organicas combinadas se secaron entonces sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 0 833 g del material crudo La purificacion 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

1331
2072
4992

(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 concentro *in vacuo* para dar **303** (0 581 g, 90%) ^{1}H NMP (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)

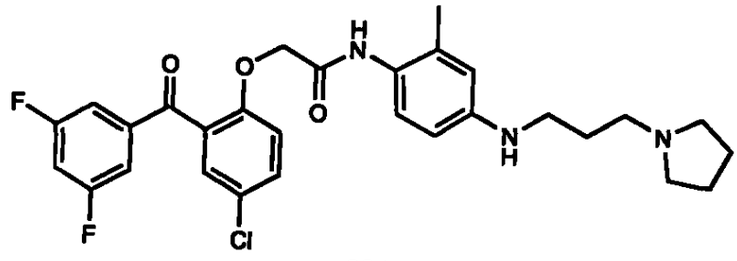
Etapa C

Se preparó el compuesto **301** de conformdiad

1327-2073
2993

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) 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)

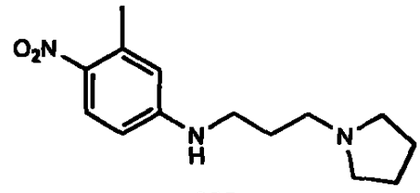
Ejemplo 125



304

~~1355~~ 2074
~~1994~~

Etapa A



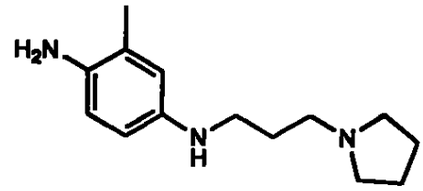
305

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 reaccion se agito 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 instantarea usando metanol/cloruro de metileno 0 5-10% como el eluyente dio **305** (0 595 g, 75%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1H), 6 35 (dd, 1H), 6 29 (d, 1H), 6 09 (br s, 1H), 3 30-3 26 (m, 2H), 2 65-2 62 (m, 2H), 2 61 (s, 3H), 2 58-2 52 (m,

1334 2075
1995

4H), 1 86-1 78 (m, 6H)

Etapa B



306

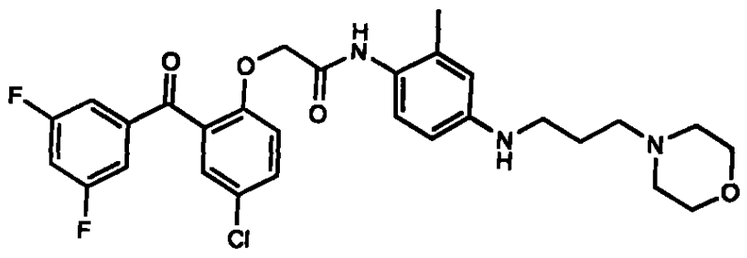
Una mezcla del compuesto **305** (0 590 g, 2 24 mmol) y paladio en carbono al 10% (0 060 g) en 20 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 60 psi por 1 33 horas La mezcla de reacción entonces se filtro a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **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

1335 2076 1996

Etapa C

Se preparo el compuesto **304** de conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del acido **49** (0 196 g, 0 6 mmol) y el derivado anilina **306** (0 156 g, 0 67 mmol) La purificación por 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, CDC$_3$) 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, 2-), 2 65-2 59 (m, 6H), 2 07 (s, 3H), 1 87-1 79 (m, 6H)

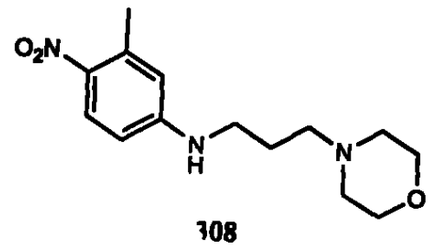
Ejemplo 126



307

1336 2077
1997

Etapa A

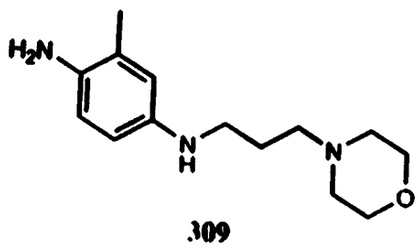


308

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 seco sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentro *in vacuo* para dar 0 493 g, del material crudo La purificacion por cromatografía instantánea usando metanol al 1%/cloruro de metileno como el eluyente dio **308** (0 279 g, 50%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 06 (d, 1H, 6 38 (dd, 1H), 6 31 (s, 1H), 5 92 (br s, 1H), 3 77-3 75 (m, 4H), 3 31-3 27 (m, 2H), 2 6 (s, 3H), 2 54-2 50 (m, 6H), 1 85-1 79 (m, 2H)

2076 1337 1998

Etapa B:



309

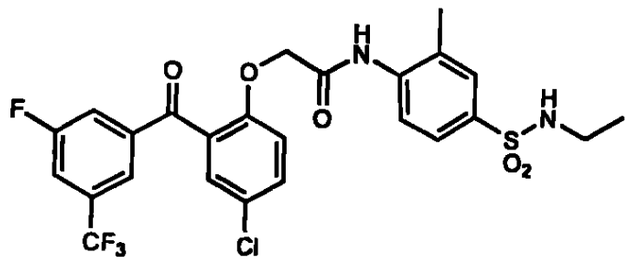
Una mezcla del compuesto **308** (0.266 g, 0.95 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.020 g) en 5 mL de metanol, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 60 psi por 2 horas. La mezcla de reacción se filtro entonces a través de Celite y se concentró *in vacuo* para dar **309** (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 acido **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

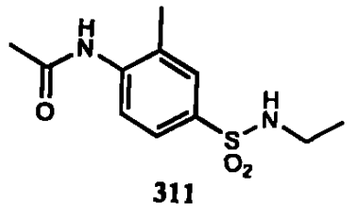
3%/trietilamina al 0 1%/cloruro de metileno como el eluyente, dió **307** (0 101 g, 65%) MS(ES+) *m/z* 558 (M+H) , ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8 00 (s, 1H), 7 54 (dd, 1H), 7 40-6 72 (m, 6H), 6 62 (d, 1H), 6 45-6 42 (m, 2H), 4 66 (s, 2H), 3 75-3 61 (m, 4H), 3 17 (t, 2H), 2 49-2 25 (m, 6H), 2 08 (s, 3H), 1 82-1 51 (m, 2H)

Ejemplo 127



310

Etapa 4

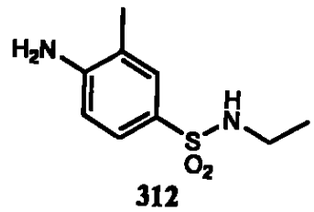


311

Una mezcla de cloruro de sulfonilo **464** (1 10 g, 4 4 mmol), etilamina (3 3 mL de 2 0 M de una solucion de THF, 6 6 mmol), y piridina (0 39

mL, 4 8 mmol) en 50 mL de cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente por 11 días La mezcla de reacción entonces se diluyó con 50 mL de agua y se filtró para dar 0 605 g del material crudo La cristalización a partir de metanol dio 311 (0 425 g, 38%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 40 (s, 1H), 7 73 (d, 1H), 7 58 (d, 1H), 7 53 (dd, 1H), 7 39 (t, 1H), 2 75-2 68 (m, 2H), 2 26 (s, 3H), 2 07 (s, 3H), 0 93 (t, 3H)

Etapa B



312

Una mezcla del compuesto 311 (0 308 g, 1 2 mmol) 1 5 M HCl (2 5 mL), y etanol (12 mL) se calentó a 80°C por 18 horas, despues se agitó a temperatura ambiente una hora adicional La mezcla de reaccion 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

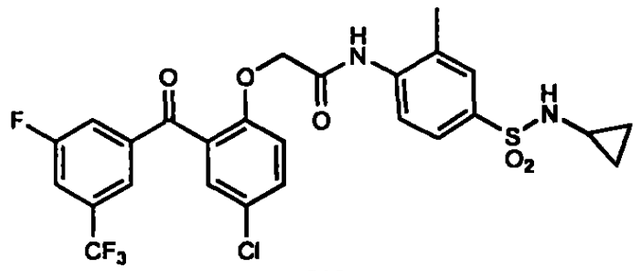
se concentraron *in vacuo* para dar **312** (0 337 g), el cual se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 54 (m, 2H), 6 68 (d, 1H), 4 29 (t, 1H), 4 07 (br s, 2H), 3 00-2 93 (m, 2H), 2 18 (s, 3H), 1 10 (t, 3H)

Etapa C

Se preparó el compuesto **310** se conformidad con el Procedimiento General IV, a partir del acido **71** (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado anilina **312** (0 169 g, 0 6 mmol) La purificación por cromatografia 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 (ad, 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)

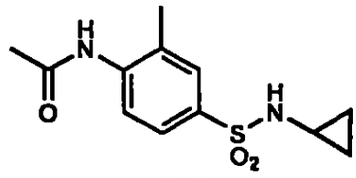
1341 2082 2002

Ejemplo 128



313

Etapa A

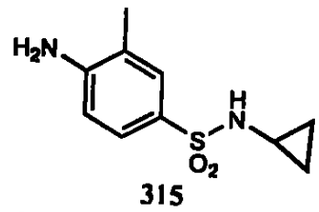


314

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)

1342 2083
2003

Etapa B



315

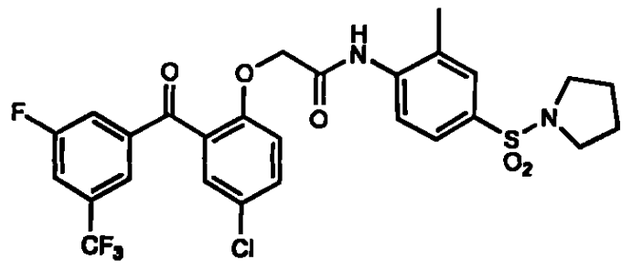
Una mezcla del compuesto **314** (0 324 g, 1 2 mmol), 1 5 M HCl (2 5 mL), y etanol (12 mL) se calento a 80°C por 18 horas, después se agitó a temperatura ambiente una hora adicional La mezcla de reaccion se vertió en 25 mL de $NaHCO_3$ saturado (acuoso), y se extrajo con dos porciones de 25 mL de cloruro de metileno Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar **315** (0 256 g, 94%), el cual se 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 preparo el compuesto **313**, de conformidad con el Procedimiento General IV, a

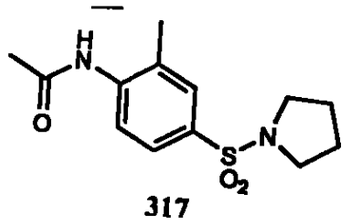
partir del ácido **71** (0 188 g, 0 5 mmol) y el derivado anilina **315** (0 124 g, 0 55 mmol) La purificación por cromatografia instantanea usando acetato de etilo/hexano al 15-25% como el eluyente, dió **313** (0 026 g, 9%) MS (ES+) *m/z* 585 (M+H), MS(ES-) *m/z* 583 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

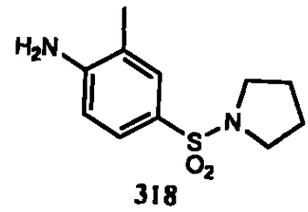


317

~~1344~~ 2085
2005

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 reaccion entonces se filtró y la pasta del filtro se lavó con cloruro de metileno y metanol y se secó con una bomba a vacio para dar **317** (0 696 g, 56%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9 39 (s, 1H), 7 82 d, 1H), 7 60 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 3 10-3 07 (m, 4H), 2 28 (s, 3H), 2 09 (s, 3H), 1 64-1 58 (m, 4H)

Etapa B



318

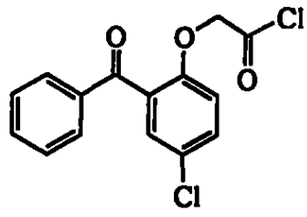
Una mezcla del compuesto **317** (0 690 g, 2 44 mmol), 1 5 M HCl (5 0 mL), y etanol (25 mL) se calento a 80°C por 18 horas, despues se agitó a terperatura ambiente unas 7 horas adicionales La mezcla de reaccion se filtró para dar **318** (0 369 g, 63%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 29-7 26 (m,

13AF 2086
2006

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 dio **316** 0 013 g, 4%) MS (ES+) *m/z* 599 (M+H), MS(ES-) *m/z* 597 (M-H), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 36 (s, 1H), 7 97-7 01 (m, 9H), 4 78 (s, 2H), 3 08-3 04 (m, 4H), 2 15 (s, 3H), 1 59-1 56 (m, 4H)

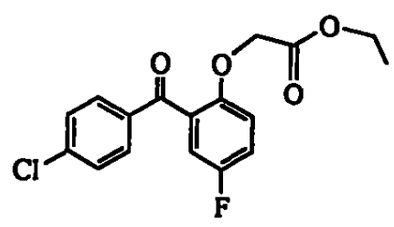


320

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

1346-2007

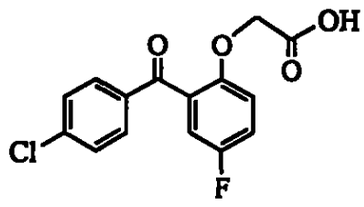
(13 2 mL, 18 mmol), se usaron como se describe en el procedimiento general XV para proporcionar 320 como un aceite naranja (5 31 g) El producto crudo se usó sin purificación adicional



321

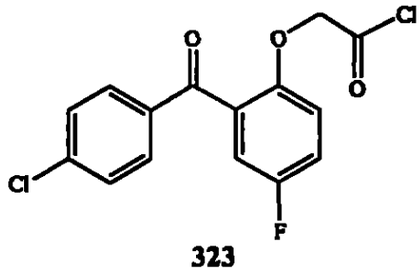
4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona (Lancaster, 5 g, 20 mmol), carbonato de potasio (13 8 g, 100 mmol), bromoacetato de etilo (2 5 mL, 23 mmoL), y acetona (200 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar 321 como un solido naranja/blancuzco (6 72 g, del material crudo) ^{1}H 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)

1347-2008
2008



322

Se usaron el éter **321** (6 72 g, 20 mmol), etanol (80 mL), agua (20 mL), y monohidrato hidroxido 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)$^-$



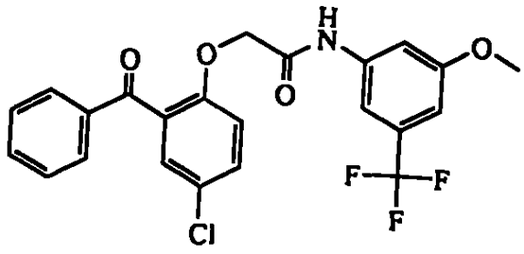
323

En un matraz de bola, se colocaron ácido **322** (3 g, 10 mmol) y cloruro de tionilo (51 mL de una solucion 2N en cloruro de metileno, 102 mmol)

~~1348~~ 2089
2009

Despues 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



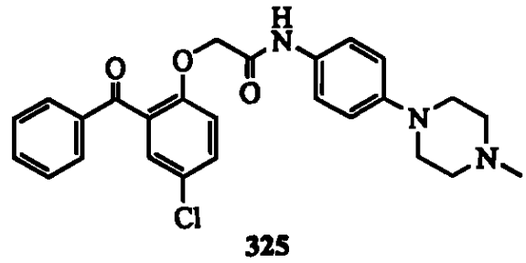
324

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 purifico por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **324** como un sólido blancuzco (0 17 g, 23%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 8 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 (s, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (m, 2H),

1349-2090
2090

7 8 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 462 $(M-H)^-$

Ejemplo 131

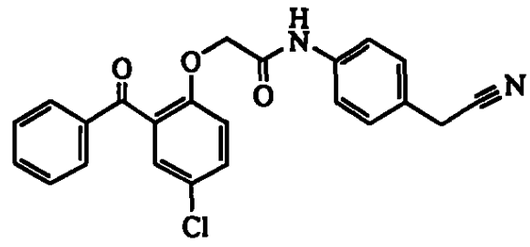


325

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 solido 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 $(M-H)^-$

1350 2091
2011

Ejemplo 132

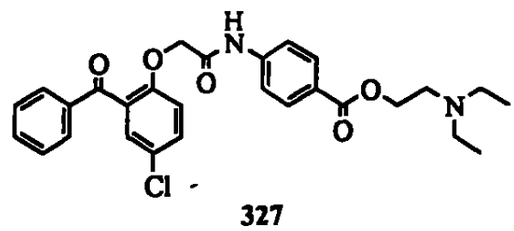


326

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 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando 7 3 hexanos acetato de etilo, con 0 01% NEt_3 para proporcionar **326** como un sólido naranja (0 26 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 4 (s, 2H) 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 7 3 (d, 2H), 7 45 (s, 1H), 7 5-7 6 (m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 9 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 403 $(M-H)^-$

1351
2092
2012

Ejemplo 133

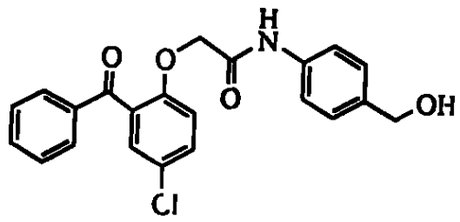


327

Procaina (ICN, 0 382 g, 1 62 mmol), NEt_3 (0 23 mL, 1 65 mmol), acetonitrilo (5 mL), y cloruro del acido **320** (0 38 g, 1 24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia 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 $(M+H)^+$

1355, 2093
2043

Ejemplo 134

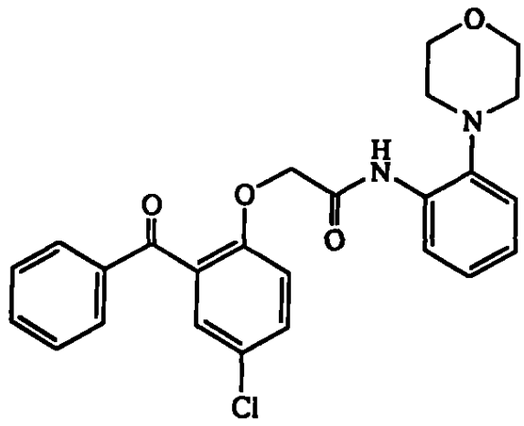


328

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 solido 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 $(M-H)^-$

1352 3094
2014

Ejemplo 135



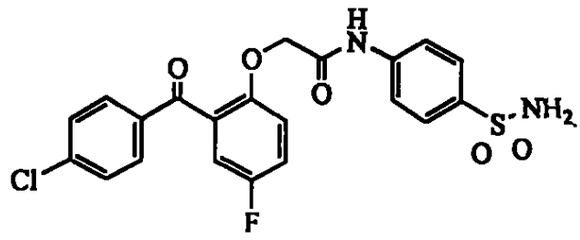
329

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%) H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 65 (s 4H), 3 5 (s, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 1 (t, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 3 (d, 1H), 7 4 (t, 2H), 7 (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)

1354 2095
2015

Ejemplo 136

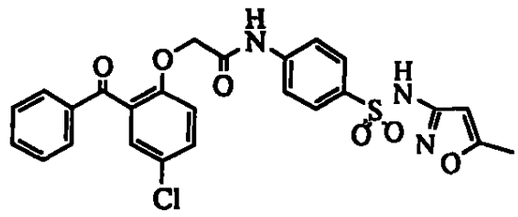


330

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 reaccion se concentro bajo presión reducida, se trituró con cloruro de metileno, acetato de etilo, hexano, y metano, y se filtró El sólido resultante se lavó con eter dietilico y acetato de etilo para dar un sólido blancuzco, el cual se trituró con agua y se filtro 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 $(M-H)^-$

1355 2016
2016

Ejemplo 137

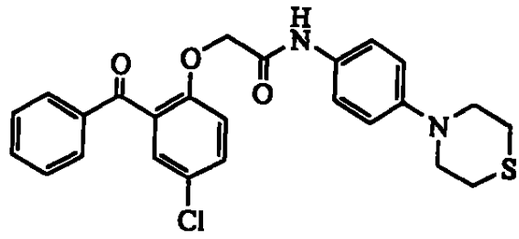


331

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 (a, 4H), 10 3 (s, 1H), 11 3 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 524 (M-H)

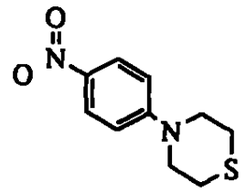
1356
2097
2047

Ejemplo 138



332

Etaca A

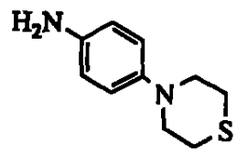


333

4-nitro-bromobenceno (Aldrich, 10 31 g, 51 mmol) en piridina (85 mL), bicarbonato de sodio (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 $(M+H)^+$

1357 2018
2018

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)

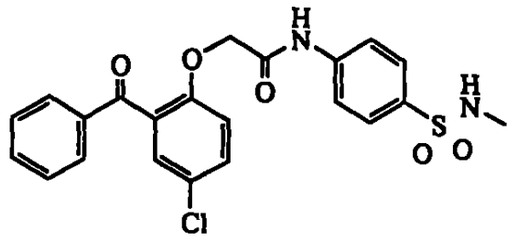
Etapa C

El compuesto **334** (0 95 g, 4 9 mmol), NEt_3 (1 mL, 7 2 mmol), acetonitrilo, y cloruro del acido **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 filtro y se lavo con acetonitrilo, seguido por éter dietílico para proporcionar **332** como un solido 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),

1358/2019

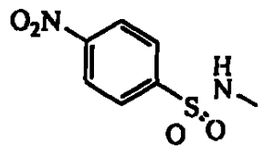
7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 55-65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 45 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 465 $(M-H)^-$

Ejemplo 139



335

Etapa A



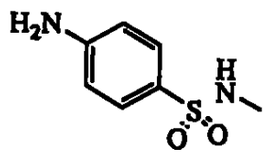
336

Cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (Aldrich, 44 3 g, 200 mmol), se agregaron en forma de porciones a una solucion de metilamina en etanol (250 mL, 208 mmol), el cual se agitó a 0°C bajo nitrogeno Después de remover el baño de hielo, la reaccion se agitó por 45 minutos Se agregó agua (250 mL) y el producto resultante se filtro para proporcionar **336** como un sólido

1359
2100
2020

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

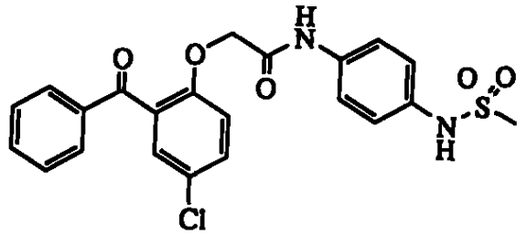
El compuesto **337** (0 32 g, 1 44 mmol), NEt_3 (0 5 mL, 3 6 mmol), acetonitrilo (5 mL), y ácido clorhídrico **320** (0 444 g, 1 44 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se usaron como en el

~~1360~~ 2101 2021

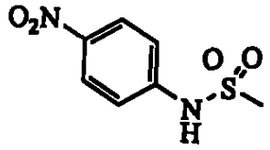
procedimiento generla X Después de 6 días, se agregó otro equivalente de ácido clorhídrico 320 (0 444 g, 1 44 mmol), y la solución se agitó La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo y agua, y se suspendió en acetato de etilo La suspensión se filtró y lo filtrado 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 8 (d, 2H), 10 2 (s, 1H), MS (ES$^-$) m/z 457 (M-H)$^-$

Ejemplo 140

Etapa A



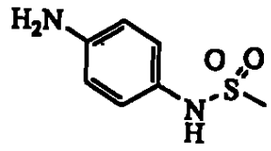
338



339

Cloruro de metanosulfonilo (5 g, 43 9 mmol) se agregó en forma de gotas a una solucion 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 purificacion adicional

Etapa B



340

Se agrego 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 suspension resultante se usó como en el procedimiento general XII con 50 psi de hidrógeno para proporcionar 340 como un aceite naranja (0 85

1367 2103
2023

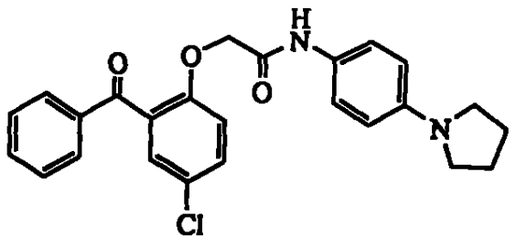
g) El material crudo se usó sin purificación

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 agrego agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se separo, se lavo con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando acetato de etilo al 35% en hexanos para proporcionar **338** como un solido blancuzco/amarillo pálido (0 480 g, 23%) H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 95 (s, 3H), 4 7 (s, 2H), 7 .5 (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 $(M-H)^-$

~~1365~~ 2104 2024

Ejemplo 141

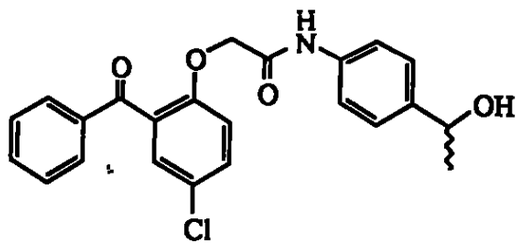


341

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 $(M-H)^-$

1364
2105
2025

Ejemplo 142



342

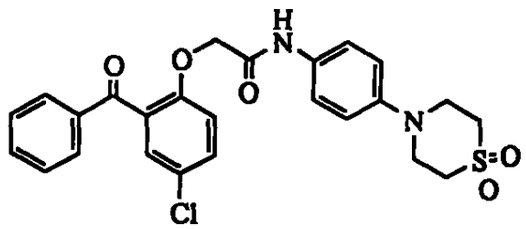
1-(4-aminofenil)etanol (Alpin, 0 25 g, [illegible] mmol), NEt3 (0 25 mL, 1 79 mmol), acetonitrilo ([illegible] mL), y cloruro del ácido **320** (0 51 g, 1 65 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 45% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar **342** como un sólido incoloro (0 428 g, 63%) ^{1}H NMR (DMSO-d6, 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), [illegible] 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 enantiomeros usando las siguientes condiciones una columna quiral OJ, IPA al 22%, 2 mL/min , 26°C, 3000 psi en SFC El enantiomero 1 eluido a

1265
2106
2626

9 214 minutos, para dar un sólido blancurzco **342-A** (0 092 g, 14%) El enantiómero 2 eluyó a 11 118 minutos, para dar otro sólido blancuzco **342-B** (0 059 g, 9%) La pureza enantiomérica se encontró por ser >99% y no se determinó estereoquimica absoluta

Ejemplo 143



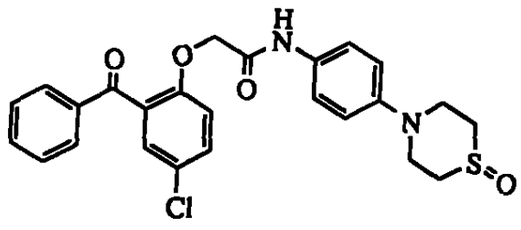
343

Acido 3-cloroperoxibenzoico (~60%, 0 54 g, 1 9 mmol), se agregó en forma de porciones a una solucion del compuesto **332** (0 4 g, 0 86 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente Después de 4 dias, se filtró la suspension y se lavaron los sólidos con cloruro de metileno Lo filtrado se lavo con meta bisulfito de sodio saturado, NaOH al 10%, y agua Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, y se

1366 2107
2027

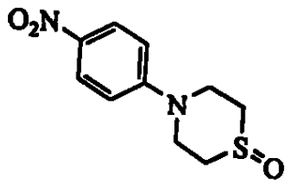
concentraron in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 99 1 cloruro de metileno metanol y además se purificó por la placa de TLC preparativo eluido con 99 1 cloruro de metileno metanol para proporcionar **343** como una espuma blancuzco (0 062 g, 14%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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 (ESI) *m/z* 497 $(M-H)^-$

Ejemplo 144

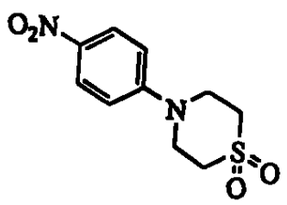


344

Etapa A



345

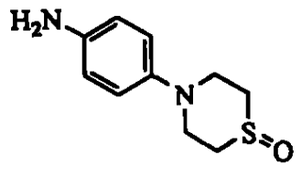


346

1367 2108
2028

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 agito 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 purificacion 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

~~1368~~ 2109
2029

(100 mL), y THF (50 mL), se usó como en el procedimiento general XII usando 60 psi de hidrogeno 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%) H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 7 (dd, 2H), 2 9 (dd, 2H), 3 16 (dd, 2H), 3 7 (t, 2H), 4 6 (bs, 2H), 6 46 (dd, 2H), 6 71 (dd, 2H), MS (ES^+) *m/z* 211 (M+H)

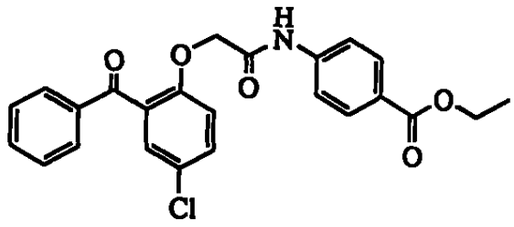
Etapa C

Acido carboxilico **105** (4 15 g, 14 3 mmol), HCA (1 08 mL, 7 1 mmol), THF (60 mL), PPh_3 (1 82 g, 6 95 mmol) en THF (15 mL), sulfóxido **347** (3 g, 14 3 mmol) en THF (125 mL), y piridina (15 mL, 185 mmol), se usaron como en el procedimiento general XIII El producto se purificó por cromatografia instantanea usando un gradiente entre 99 1 y 9 1 cloruro de metileno metanol y además se purifico por la trituración del sólido resultante con metanol y etanol, se filtraron y lavaron los solidos con agua y metanol, para proporcionar **344**

~~1354~~ 2110
~~2030~~

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 (a, 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



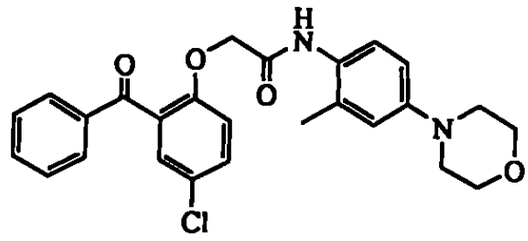
348

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 purifico por cromatografia instantánea usando 9 1 hexanos acetato de etilo, después se purificó por cromatografia instantánea usando 99 1 cloruro de metileno metanol, para proporcionar **348** como un

1370 2111
2031

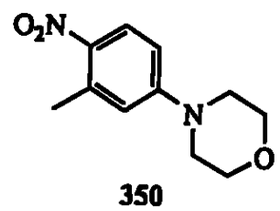
sólido blancuzco (0 02 g, 3%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 3 (t, 3H), 4 3 (q, 2H), 4 8 (s, 2H), 7 5 (d, 1H), 7 6 (d, 2H), 7 7 (d, 4H), 7 8 (d, 2H), 7 9 (d, 2H), 10 2 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 436 $(M-H)^-$

Ejemplo 146



349

Etapa A



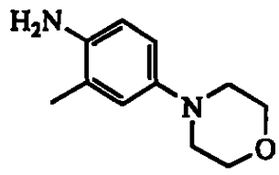
350

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

1371 2112
2032

(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)

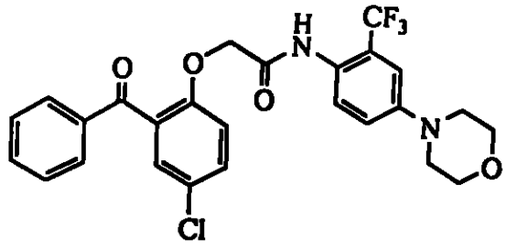
Etapa C

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**

1372 2113
2033

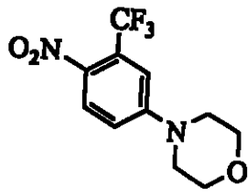
como una espuma naranja (0 072 g, 5%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 9 (s, 3H), 3 (t, 4H), 3 7 (t, 4H), 4 65 (s, 2H), 6 7 (d, 1H), 6 73 (s, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 4 (s, 1H), 7 5 (t, 2H), 7 6 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H), MS (ES$^-$) *m/z* 463 (M-H)$^-$

Ejemplo 147



352

Etapa A



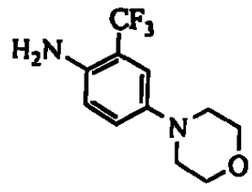
353

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

1373 2114 2054

como en el procedimiento general XI para proporcionar **353** como un sólido amarillo (1 62 g, 79%) 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

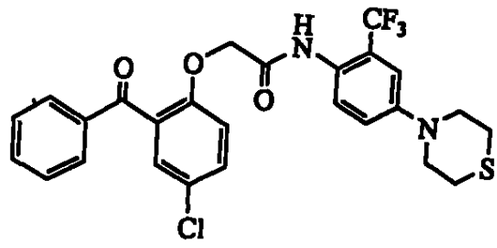
El compuesto **353** (1 62 g, 5 9 mmol), paladio en carbono (0 2 g, 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), se usaron como en el procedimiento general XII usando 75 psi de hidrogeno para proporcionar **354** como un solido marron (1 41 g, material crudo)

~~1375~~ 2115
~~2035.~~

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 acido **320** (1 8 g, 5 82 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia instantánea usando acetato de etilo en hexanos al 35% y además se purificó por cromatografia instantánea usando 1 1 acetato de etilo hexanos para proporcionar **352** como un sólido blanquecco (0 426 g, 14%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3 2 (t, 4H), 3 75 (t, 4H), 4 7 (s, 2H), 7 15 (s, 1H), 7 2 (m, 3H), 7 45-7 55 (m, 3H), 7 6 (t, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 517 $(M-H)^-$

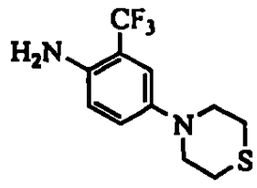
Ejemplo 148



355

P375 2116
2036

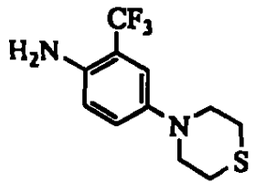
Etapa A



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),

1376 2117 2037

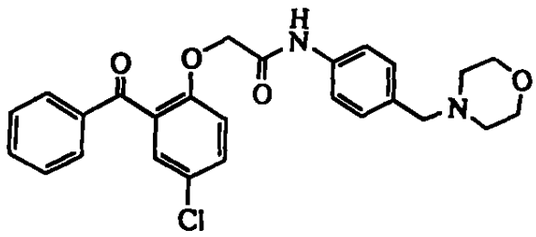
paladio en carbono (0 3 g, 10% p/p), etanol (12 mL) y THF (12 mL), se usaron como se describe en el procedimiento general XII usando 75 psi de hidrogeno para proporcionar **357** como un aceite marrón (1 29 g, 88%) El material crudo se usó sin purificacion

Etapa C

El compuesto **357** (1 29 g, 4 92 mmol), NEt_3 0 7 mL, 5 02 mmol), acetonitrilo (15 mL), y cloruro del acido **320** (1 52 g, 4 92 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia 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, [illegible], 7 45 (m, 3H), 7 58 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 9 [illegible]s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 533 $(M-H)^-$

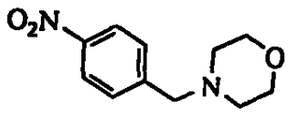
1377
2118
2038

Ejemplo 149



358

Etapa A

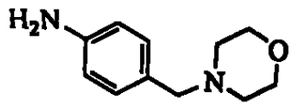


359

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 agito a temperatura ambiente por 6 dias bajo nitrogneo La mezcla se filtro y lo filtrado se concentró in vacuo para proprocionar 359 como un solido amarillo pálido (1 89 g, material crudo)

~~2178~~ 2119
2039

Etapa B



360

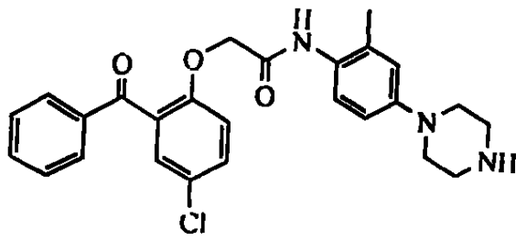
El compuesto **359** (1 89 g, 4 63 mmol), paladio en carbono (0 325 g, 10% p/p), etanol (25 mL) y THF (25 mL), se usaron como se describe en el procedimiento general XII usando 50 psi de nidrogeno para proporcionar **360** como un sólido marron (1 6, material crudo)

Etapa C

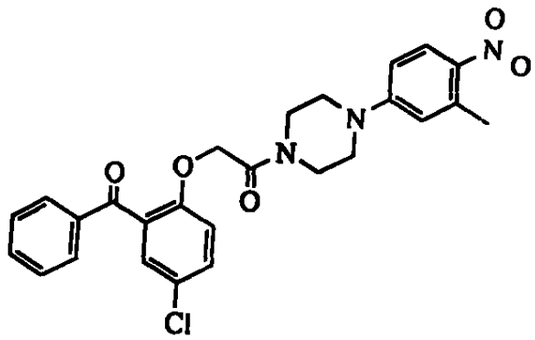
El compuesto **360** (1 6 g, 8 3 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 8 mmol), acetonitrilo (7 mL), y cloruro del acido **320** (1 53 g, 4 95 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografia instantaneamente usando un gradiente entre 9 1 y 4 1 Hexanos acetato de etilo **358** como un solido blancuzco (0 264 g, 12%) H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 35 (d, 4H), 3 41 (s,

3H), 3 57 (t, 4H), 4 73 (s, 2H), 7 23 m, 3H), 7 47-7 67 (m, 7H), 7 83 (d, 2H), 9 78 (s, 1H), MS (ES^-) *m/z* 463 $(M-H)^-$

Ejemplo 150 y Ejemplo 151

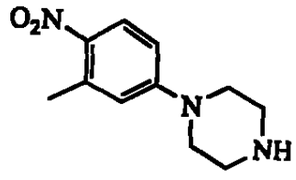


361



362

Etapa A

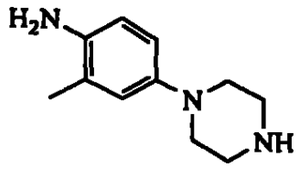


363

1388 2121
2041

Se agrego 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 filtro 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 filtro 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 purificacion

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 uso sin purificacion

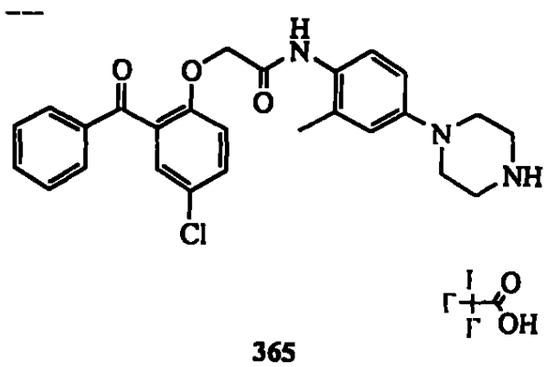
Etapa C

Se usó el compuesto **364** (1 7 g, 8 9 mmol), NEt (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 agrego agua a la mezcla de reacción y la suspension 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

1382
2123
2043

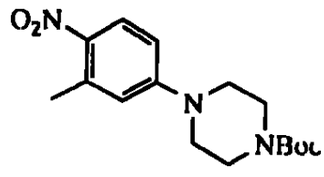
entre 3 2 hexanos acetato de etilo, acetato de etilo y metanol para proporcionar **362** como un sólido amarillo (0 250 g) MS (ES)$^+$ *m/z* 494 (M+H)$^+$ y **361** como un sólido naranja (0 005 g, 0 1%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 96 (s, 3H), 2 79 (m, 4H), 2 97 (m, 4H), 4 66 (s, 2H), 6 66 (m, 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

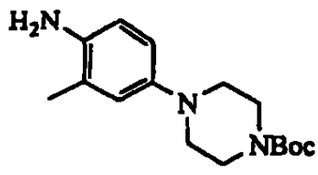


366

1995 2124
2047

Se agrego 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 sometio a reflujo durante la noche Se agregó acetona a la reacción y la mezcla resultante se filtro en caliente Se agrego agua y la mezcla se enfrio a temperatura ambiente El solido 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 uso sin purificación

Etapa B



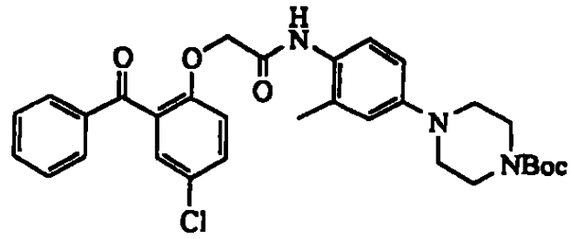
367

Se usaron el compuesto **366** (4 02 g, 12 5

1304 2/25
2045.

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 hidrogeno El producto se filtro a traves 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 acido **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 dias La reacción se concentro in vacuo, se agregó etanol y hielo, y el solido resultante se filtró y se lavó con eter para proporcionar **368** como un solido amarillo (0 118 g, al 20 2%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ

1505 2126
2046

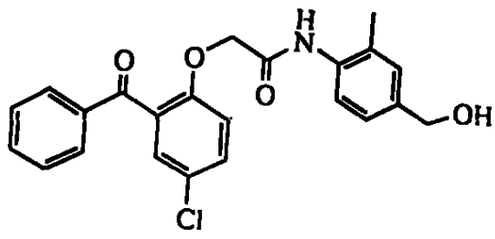
1 38 (d, 9H), 1 95 (s, 3H), 3 (d, 4H), 3 4 (s, 4H)), 4 67 (s, 2H), 6 7 (m, 2H), 7 1 (d, 1H), 7 42 (d, 1H), 7 48 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

Etapa D

Se agrego TFA (15 mL, 195 mmol) a una solucion del compuesto **368** (0 118 g, 0 21 mmol) en acetonitrilo y se agito durante la noche La mezcla de reaccion se concentro in vacuo, después se agregó tetracloruro de carbono para someterlo a azetropiación de TFA Este procedimiento se repitio multiples veces La mezcla se concentró in vacuo para proporcionar **365** como un solido 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)

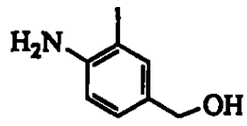
Ejemplo 153

1386
2127
2047



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 hidrogeno para proporcionar **370** como un sólido amarillo (0 65 g, al 79%) El material crudo se usó sin purificacion

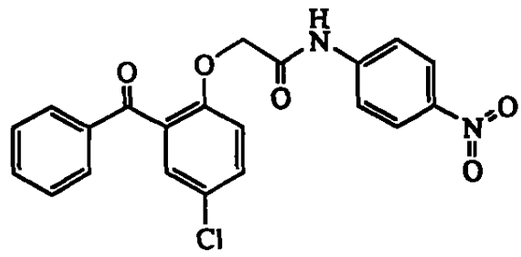
Etapa B

Se usó el compuesto **370** (0 65 g, 4 74 mmol), NEt_3 (0 95 mL, 6 82 mmol), acetonitrilo (10 mL), y cloruro del ácido **320** (0 5 g, 1 62 mmol) en acetonitrilo (10 mL) como en el procedimiento general X El producto se purifico por

~~1387~~ 2128
2048

cromatografia instantanea usando 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **369** como un solido 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

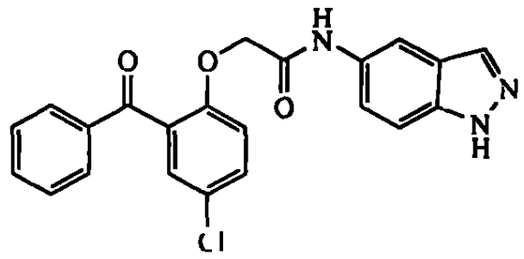


371

Se uso 4-nitroanilina (Sigma, 0 244 g, 1 ~~--~~ 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 cromatografia instantanea usando 4 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **371** como un solido blancuzco (0 012 g, al 2%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4 8 (s, 2H), 7 05 (d, 1H), 7 4

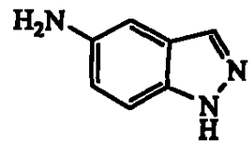
(d, 1H), 7 5 (m, 3H), 7 65 (t, 1H), 7 9 (d, 2H), 8 (d, 2H), 8 25 (d, 2H), 10 (s, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 409 (M+H)$^-$

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 hidrogeno para proporcionar **373** como un sólido rosado (0 98 g, de material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d , 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 6 7 (dd, 2H), 7 2 (d,

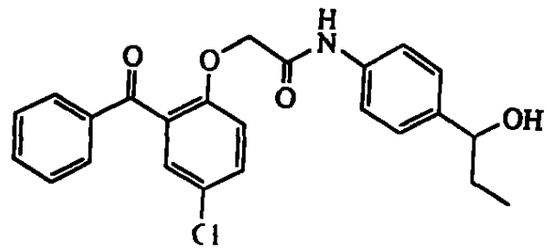
1389 2130
2090

...), 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 acido **320** (1 9 g, 6 2 mmol) en acetonitrilo (10 mL) como en el procedimiento general X Se agregó agua helada y la suspension resultante se filtró, se lavó con agua y el solido se recristalizo a partir de etanol y agua Lo precipitado resultante se filtró y se lavó con eter 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), ... s, 1H), 13 (s, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 406 ...

Ejemplo 156



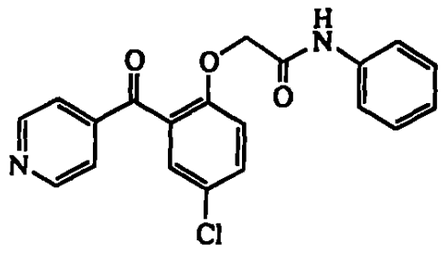
374

~~1340~~ 2131
2051

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 acido **320** (0 53 g, 1 7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) como en el procedimiento general X La mezcla se filtro, se lavo con 1M de sulfato hidrogenado de sodio, y lo filtrado se extrajo con acetato de etilo Los organicos se separaron, se secaron sobre MgSO4, y se concentraron in vacuo El producto se purifico por cromatografia instantánea usando 93 7 cloruro de metileno metanol, cromatografia instantánea usando 95 5 cloruro de metileno metanol, una placa preparativa de TLC usando 92 8 cloruro de metileno metanol y una placa preparativa de TLC usando 9 1 cloruro de 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, 2H), 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 $(M+H)^-$

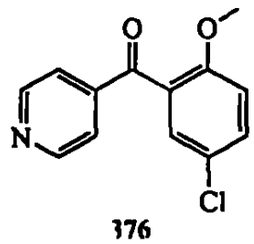
Ejemplo 157

1394 2132
2052



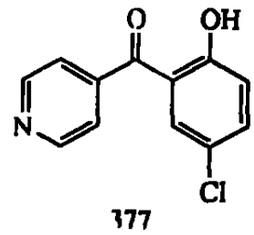
375

Se agregaron, el compuesto **378** (0 143 g, 0 64 mmol) a una solucion 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 filtro y el solido resultante se lavó con éter El producto se purifico 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 56 (s, 1H), MS (ES)$^-$ *m/z* 366 (M+H)$^-$



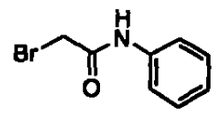
376

1392
2133
2063



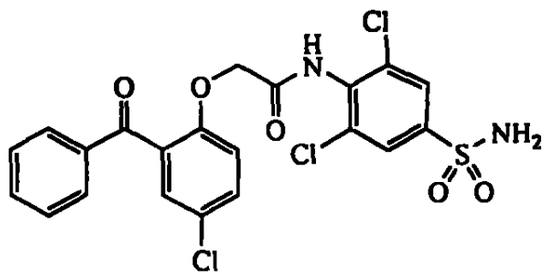
377

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 23%): ^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



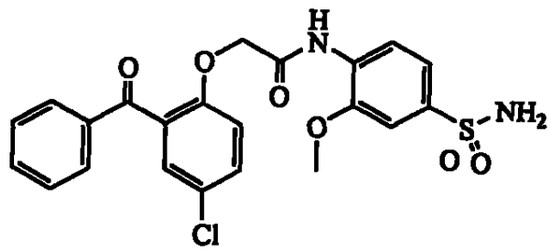
379

1343
2054 2134

Se uso sulfanilamida de 3,5-dicloro (Lacaster, 0 5 g, 2 1 mmol), NEt_3 (0 25 mL, 1 8 mmol), acetonitrilo (10 mL) y cloruro del acido **320** (0 52 g, 1 7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) como en el procedimiento general X La reacción se calento a 40°C y se agitó por 3 dias Se agrego cloruro del acido adicional **320** (0 52 g, 1 7 mmol) y la reaccion se agito por 7 dias La mezcla se concentro in vacuo, se suspendio en cloruro de metileno, se filtro y lo filtrado se concentró in vacuo El producto se purificó por cromatografia instantanea 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 M-z) 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

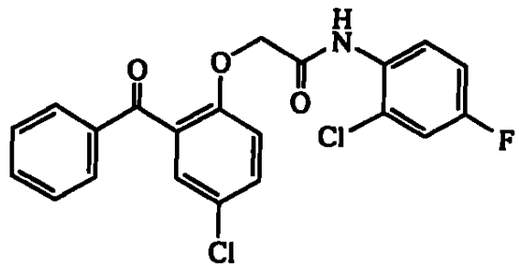
1394 2135
2055



380

Se uso 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

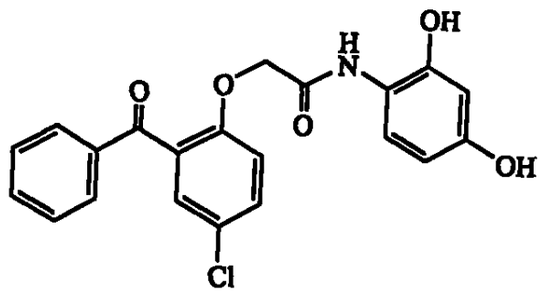


381

~~1393~~ 2136
~~2056~~

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 dietilico 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



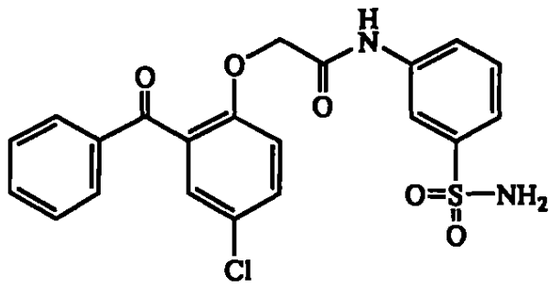
382

Se usó clorhidrato de resorcinol (Aldrich, 0 5 g, 3 4 mmol), acetonitrilo (20 mL volumen de

1396 2137
2057

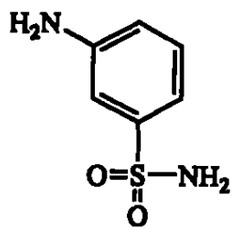
la reacción total), Et_3N (0 75 mL, 5 4 mmol) y cloruro del ácido **320** (0 8 g, 2 6 mmol) en acetonitrilo, como en el procedimiento general X La mezcla de reacción se vertió en agua helada y etanol se agregó a la solución La mezcla se recristalizó de etanol y agua y los sólidos resultante se filtraron 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

1397 1/38
2058

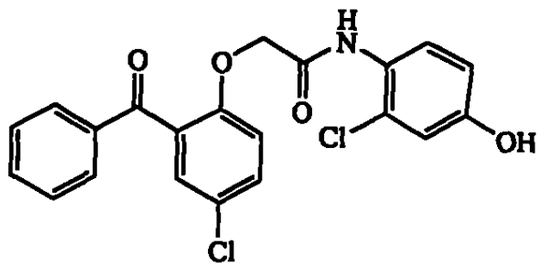
Se usó sulfonamida de 3-nitrobenceno (5 g, 24 7 mmol), paladio en carbono (1 g, al 10% p/p), metanol (75 mL) y THF (25 mL) como en el procedimiento general XII usando 67 psi de hidrógeno para proporcionar **384** como un sólido (4 2 g) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5 48 (bs, 2H), 6 67 (dd, 1H), 6 88 (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 concentro 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)$^+$

1398 2139
2059

Ejemplo 163



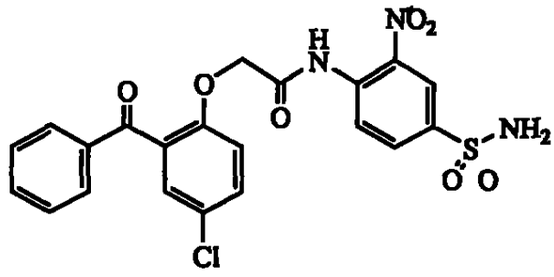
385

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 division 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 purifico por cromatografía instantanea usando 4 1 de hexano acetato de etilo para proporcionar **385** como un sólido naranja (0 120 g, al 29%) ^1H NMR

1399 2140
2060

(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

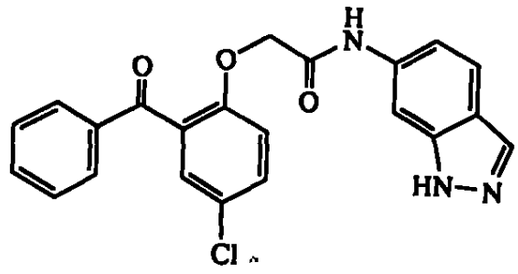


386

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 $(M-H)^-$

~~1400~~ 2141
2069

Ejemplo 165

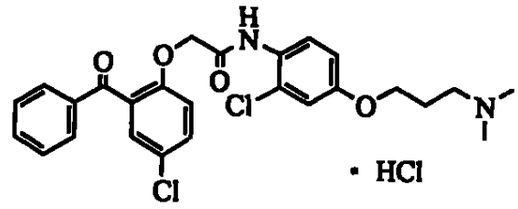


387

Se usc ácido carboxılıco 105 (0 58 g, 2 mmol), HCA (0 152 mL, 1 mmol), THF, PPh_3 (0 52 g, 2 mmol) en THF, 6-amınoındazol (Aldrıch, 0 26 g, 2 mmol) en THF (20 mL volumen de la reacción total) y pırıdına (1 94 mL) como en el procedımiento general XIII La mezcla de reacción se concentro ın vacuo y el sólıdo resultante se dısolvıó en etanol Se agregó agua a la mezcla y el sólıdo resultante se fıltró y se lavó con éter para proporcıonar 387 como un sólıdo 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 $(M+H)^+$

1401
2142
2062

Ejemplo 166



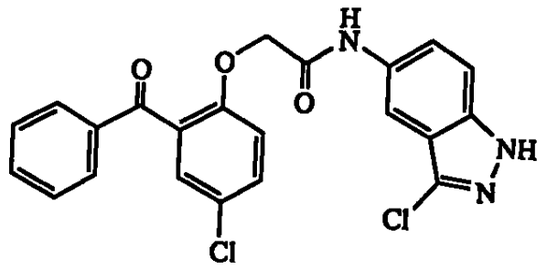
388

Se agregó en forma de gotas N,N-dimetil-3-cloropropilamina en acetona (5 mL) y agua (4 gotas) a una suspensión del compuesto **385** (1 04 g, 2 5 mmol), acetona (10 mL) y carbonato de potasio (2 82 g, 20 4 mmol) y entonces se sometió a reflujo por 3 días bajo nitrógeno La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua y salmuera La mezcla se extrajo con cloruro de metileno Se agrego 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 cromatografia 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 agrego 1N de HCl en Et_2O (3 mL) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente por 7 dias Lo precipitado se

~~1402~~ 2143 2063.

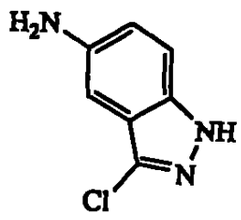
filtró y se lavó con éter para proporcionar 388 como un sólido naranja amarillento (0 125 g, al 10%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 8 (m, 2H), 2 28 (s, 6H), 2 5 (m, 2), 4 (t, 2H), 4 8 (s, 2H), 6 9 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 7 25 (d, 1H), 7 45-7 58 m, 4H), 7 65 (m, 2H), 7 8 (d, 2H), 9 05 (s, 1H), MS (ES$^+$) m/z 502 $(M+H)^+$

Ejemplo 167



389

Etapa A



390

Se combinaron 3-cloro-5-nitroindazol

1A03 2144
2064.

(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 solido 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

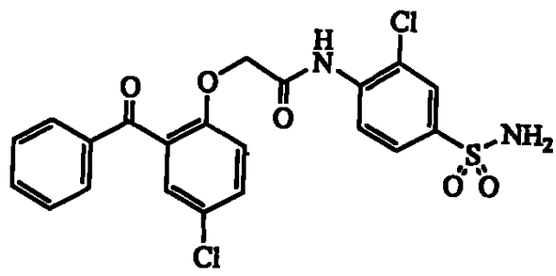
Etapa B

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

1004 2145
2065

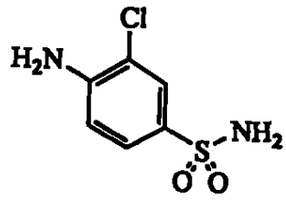
sólido resultante se filtró completamente y se recristalizó a partir de acetato de etilo hexanos Lo precipitado se filtró y se lavó con éter y 7 3 de acetato de etilo hexanos para proporcionar 389 como un sólido de color canela (0 87 g, al 26%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 7 (s, 2H), 7 2 (d, 1H), 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

H05 2146
2066

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 $(M-H)^-$

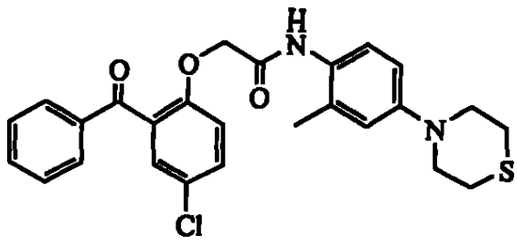
Etapa B

Se usó acido 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 reaccion se concentró y el sólido resultante se disolvió en etanol Se agrego 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

1406 2147
2067.

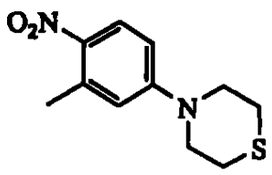
(s, 2H), 7 47 (m, 2H), 7 6 (m, 2H), 7 75 (dd, 3H), 7 8 (d, 1H), 8 05 (d, 1H), 9 3 (s, 1H)

Ejemplo 169



393

Etapa A



394

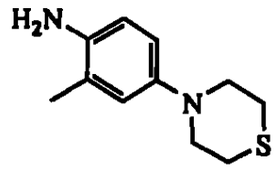
5-fluoro-2-nitrotolueno (Aldrich, 50 6 g, 364 mmol), DMSO (60 mL), y tiomorfolina (37 mL, 368 mmol) se combinaron y se calentaron a 75°C por 2 horas y 100°C por 4 horas bajo nitrógeno La reaccion se enfrió a temperatura ambiente Se agregó éter a la mezcla y la suspensión se agitó

~~1487~~ 2148

2068.

vigorosamente Se agregó agua a la suspensión y el solido resultante se filtró y se lavó con agua y éter, despues 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 uso sin purificacion adicional

Etapa B



395

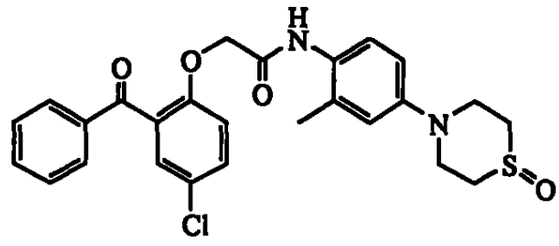
El compuesto **394** (0 29 g, 1 22 mmol), paladio en carbono (0 1 g, p/p 10%), etanol (7 mL), y THF (7 mL), se usaron como en el procedimiento general XII, usando 68 psi de hidrógeno para proporcionar **395** como un sólido marron (0 252 g, material crudo)

1408 2149
2069

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 purifico 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)

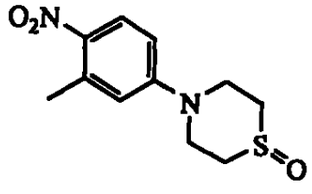
Ejemplo 170



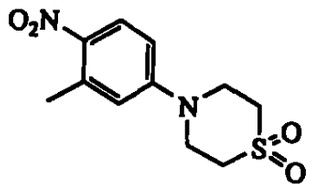
396

1409 2150
2070

Etapa A



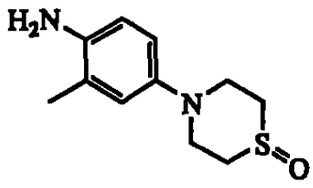
397



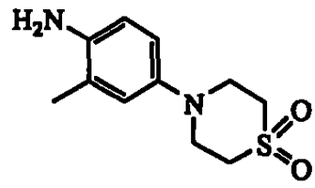
398

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 reaccion se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno La mezcla se lavo 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 solido 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 cromatografia 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%) H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 99 (s, 3H), 3 08

144 2152
2072

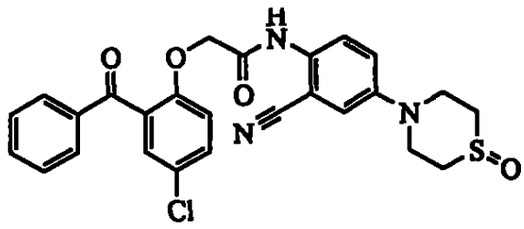
(m, 4H), 3 42 (m, 4H), 4 42 (bs, 2H), 6 49 (d, 1H), 6 59 (d, 1H), 6 66 (d, 1H), MS (ES^+) *m/z* 241 $(M+H)^+$

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 reaccion 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 cromatografia instantánea usando un gradiente entre 99 1 y 4 1 de cloruro de metileno metanol como eluyente para proporcionar **396** como una espuma amarilla (1 62 g, al 47%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 95 (d, 3H), 2 62 (dd, 2H), 2 86 (t, 2H), 3 5 (dd, 2H), 3 69 (t, 2H), 4 67 (s, 2H), 6 75 (dd, 1H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7 48 (t, 2H), 7 59 (t, 2H), 7 75 (d, 2H), 8 8 (s, 1H)

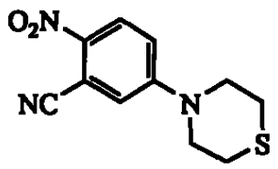
Ejemplo 171

HTL 2153
2093



401

Etapa A

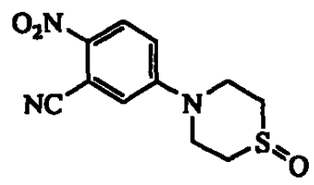


402

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

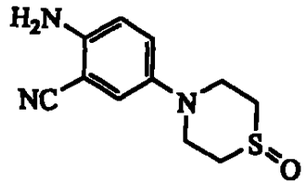
IAP3 2154
2074



403

Se añadió acido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich, 4 85 g, 17 mmol) en cloruro de metileno a una solución fria 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 reaccion se lavó con metabisulfito de sodio saturado, 2N de NaOH y salmuera Los organicos 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)

1414 2155
2075.



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)

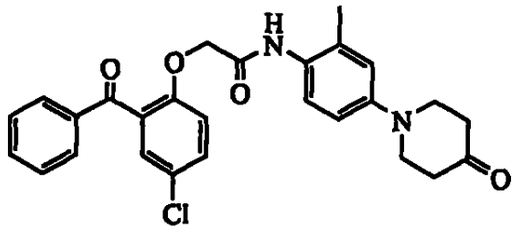
Etapa C

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 instantanea usando un gradiente entre 7 3 de hexanos acetato de etilo y 4 1 acetato de

1415 2156
2076

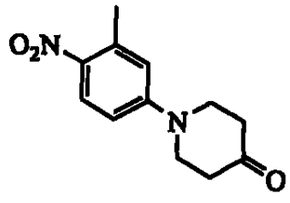
etilo metanol como eluyente, una placa preparativa TLC usando 9 1 cloruro de metileno metanol con Et_3N al 0 1% como eluyente Lo concentrado se disolvió en cloruro de metileno y se lavo con 2N de HCl Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar 401 como una espuma de color canela (0 145 g, al 16%) H 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

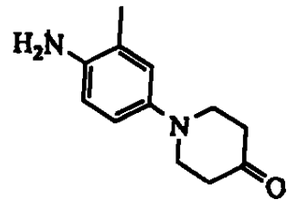


406

1416 2157
2097.

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 organicos 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



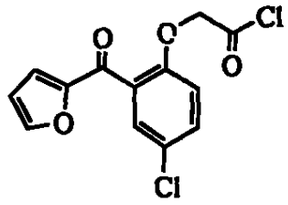
407

2078 HTC 2158 142

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)

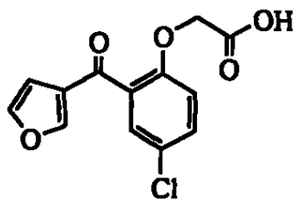
Etapa C

Se uso 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 concentro in vacuo y se purifico por cromatografía instantánea usando un gradiente entre 1 1 de hexanos acetato de etilo y acetato de etilo al 100% como eluyente para proporcionar **405** como un solido (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 purpura (1 24 g, como material crudo)

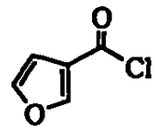


409

Se usó ester **412** (15 92 g, 52 mmol), etanol (EtOH, 150 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2 71 g, 65 mmol) como en el procedimiento general IV para proporcionar **409** como un sólido de color canela (~ 47 g, al 51 6%) El material crudo se usó sin

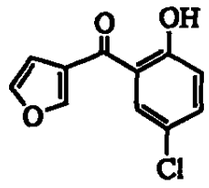
1419 2160 2080

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)

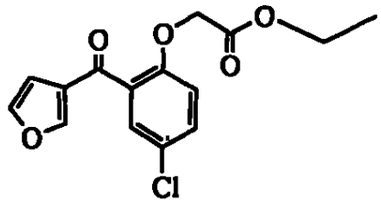


411

Se usó cloruro del acido 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 cromatografia

IAP 2161
2081

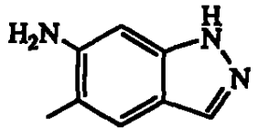
instantánea usando 7 3 de hexanos cloruro de metileno y 1 1 de hexanos cloruro de metileno como eluyente Lo concentrado se trituró entre éter y hexanos, se filtró y el sólido resultante se lavó con hexanos para proporcionar 411 como un sólido cristalino amarillo (12 3 g, al 55%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 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

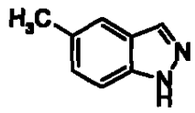
Se uso fenol 411 (12 3 g, 55 3 mmol), carbonato de potasio (38 21 g, 277 mmol), bromoacetato de etilo (6 4 mL, 57 7 mmol) y acetona (250 mL), como en el procedimiento general II para proporcionar 412 como una espuma naranja/amarilla (15 9 g, al 93%) MS (ES$^-$) *m/z* 279 $(M-H)^-$ El producto crudo se uso sin purificación

1421
2162
2082.



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 $(M-H)^-$

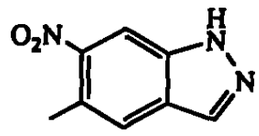


414

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10 13 mL, 100 mmol) en acido sulfurico concentrado (50 mL) a una solución agitada de acido sulfurico 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

1422-2163
2083

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)

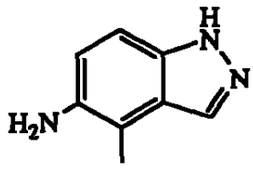


415

Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (0 67 g, 9 7 mmol) en agua (4 mL) a una solucion agitada del compuesto **414** (1 6 g, 9 6 mmol) y acido 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 suspension resultante se agitó por 1 hora La suspension se filtro y se lavó con agua El solido se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua Los orgánicos se separaron y se

1423 2164
2084

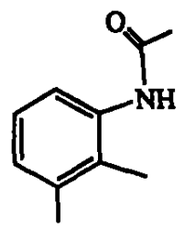
purificaron adicionalmente por cromatografía instantánea usando 9 1 hexanos acetato de etilo y 1 1 hexanos acetato de etilo para proporcionar **415** como un sólido rojo (0 4 g, al 19%) H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 5 (s, 3H), 7 82 (s, (1H), 8 17 (d, 2H), 13 53 (bs, 1H)



416

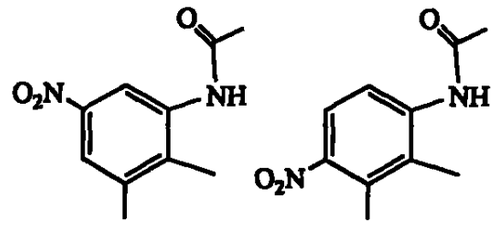
Se usó el compuesto **420** (1 07 g, 6 mmol), paladio en carbono (0 33 g, al 10% p/p), etanol (39 mL) y THF (20 mL) como en el procedimiento general XII usando 80 psi de hidrógeno para proporcionar **416** como un solido marron (0 53 g, al 60%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 25 (s, 3H), 4 5 (s, 2H), 6 8 (d, 1H), 7 1 (d, 1H), 7 85 (s, 1H), 12 55 (bs, 1H) MS (ES^-) *m/z* 148 $(M-H)^-$

1424 2165 2085.



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)

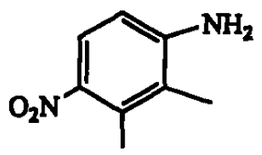


418

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (6 2 g, 61 mmol) en ácido sulfúrico

1425-2166
2086.

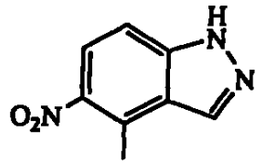
concentrado (75 mL) durante 1 hora a una solucion agitada enfriada de ácido sulfurico concentrada (50 mL) y el compuesto 417 (10 g, 61 mmol) a -17°C El baño enfriante se removió y la reacción se agitó a 0°C por 1 hora La solución se vertió en agua helada (2000 mL) y se agitó vigorosamente La solución se extrajo cpn cloruro de metileno Los orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron in vacuo para proporcionar un solido El sólido se purifico por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 7 3 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo como eluyente para proporcionar 418 como un sólido amarillo (4 24 g, al 33%) MS (ES$^+$) *m/z* 201 (M-H)$^-$ El compuesto 418 se usó como una mezcla sin purificación



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 eter 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)

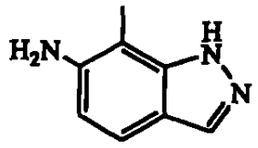


420

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 dias a temperatura ambiente La mezcla se concentro in vacio y lo concentrado se trituró con agua El

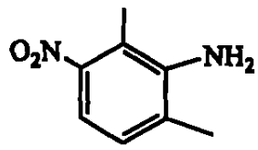
1427 2168
2088

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

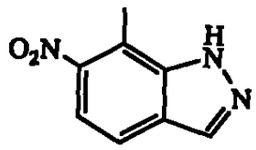
Se usó el compuesto **423** (2 69 g, 15 2 mmol), paladio en carbono (0 8 g, al 10% p/p), etanol (100 mL) y THF (20 mL) como en el procedimiento géneral XII usando 60 psi de hidrógeno para proporcionar **421** como un solido de color canela (1 43 g, al 63%) El material crudo se usó sin purificación



422

IA26 2169
2089

Se agregó en forma de gotas nitrato de potasio (10 13 mL, 100 mmol) en ácido sulfurico concentrado (50 mL) a una solución agitada de acido 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

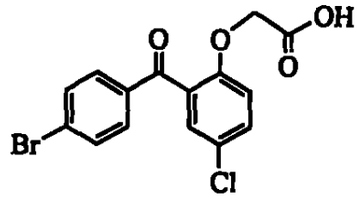


423

Nitrito de sodio (2 34 g, 34 mmol) en agua (10 mL) se agregó en forma de gotas a una solucion 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 reaccion se almacenó a

1429 2170
2090

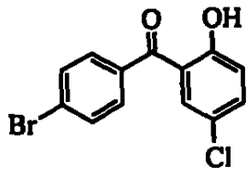
temperatura ambiente por 6 días La mezcla se concentró in vacuo y lo concentrado se trituró con agua El sólido resultante se filtró y se recristalizó a partir de metanol para dar **423** como un sólido rojo (2 69 g, 45%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 73 (s, 3H), 3 15 (s, 3H), 7 64 (d, 1H), 7 9 (d, 1H), 8 24 (s, 1H), 13 85 (bs, 1H) MS (ES-) *m/z* 176 (M-H)- El material crudo se usó sin purificación



424

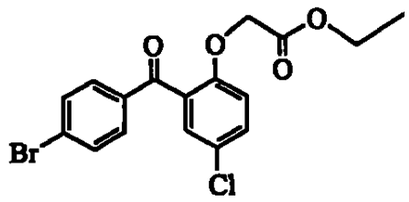
Ester **426** (16 72 g, 42 mmol), etanol (EtOH, 200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido de litio (2 21 g, 52 mmol), se usaron como en el procedimiento general III para proporcioanr **424** como un solido blancuzco (10 71 g, 69%) El material crudo se usó sin purificación adicional

1430 2171
2091



425

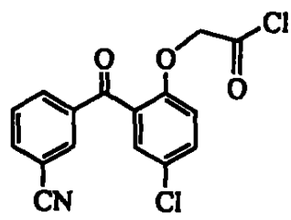
Cloruro de 4-bromobenzoilo (8 73 g, 40 mmol), cloruro de aluminio ($AlCl_3$, 5 3 g, 40 mmol), CH_2Cl_2 (125 mL), y 4-cloroanisol (4 87 mL, 40 mmol), se usaron como en el procedimiento general I para proporcionar **425** como un sólido amarillo (14 27 g, material crudo)



426

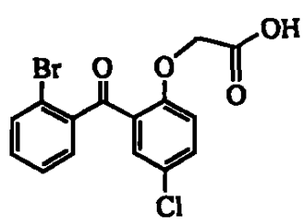
El compuesto **425** (14 27 g, 65 mmol), carbonato de potasio (45 g, 325 mmol), bromoacetato de etilo (7 57 mL, 68 mmol), y acetona (250 mL), se usaron como en el procedimiento general II para proporcioanar **426** como un solido de color canela (16 72 g, 65%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4 6 (s, 2H), 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 solido blancuzco, pegajoso (1 58 g, material crudo)

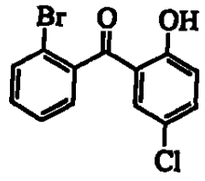


428

Ester **430** (17 25 g, 43 mmol), etanol (200 mL), agua (50 mL), y monohidrato hidróxido

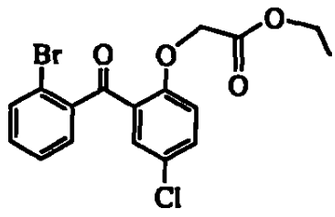
1432-2173
2093.

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)

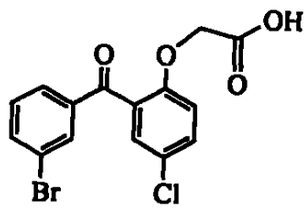


430

El compuesto **429** (13 76 g, 44 mmol),

1435 2174
2099

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)

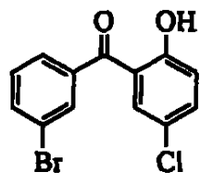


431

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

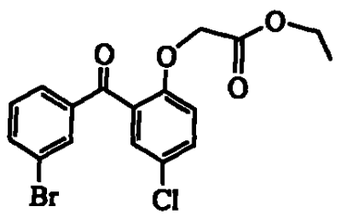
1434 2175
2095.

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, despues 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

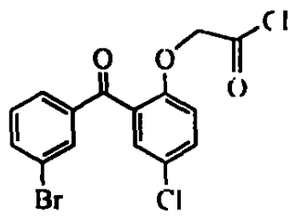


433

El compuesto **432** (9 08 g, 29 mmol), carbonato de potasio (20 14 g, 146 mmol),

1425 2176
2096.

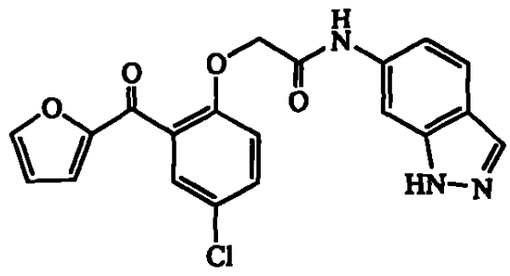
bromoacetato de etilo (3 39 mL, 31 mmol), y acetona (200 ml) se usaron como en el procedimiento general II para proporcionar **433** como un aceite rojo/marrón (12 68 g, material crudo) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 12 (t, 3H), 4 06 (q, 2H), 4 75 (s, 2H), 7 11 (d, 1H), 7 44 (t, 2H), 7 54 (d, 1H), 7 69 (d, 1H), 7 83 (d, 2H), MS (ES$^+$) *m/z* 398 (M+H)$^+$



434

Acido carboxilico **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

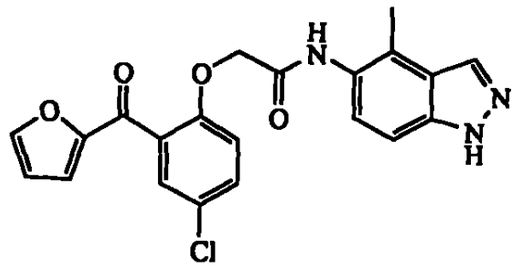
Ejemplo 173



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 cromatografia 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%) 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

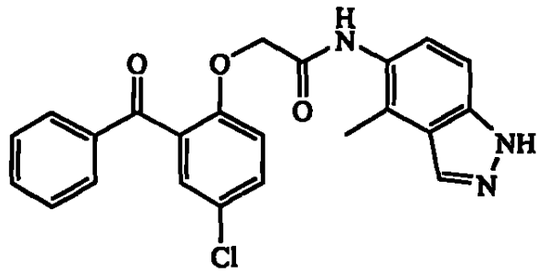


436

1432 2178
2098

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



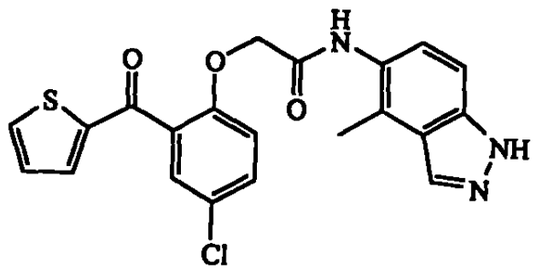
437

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

1438 2179
2099

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



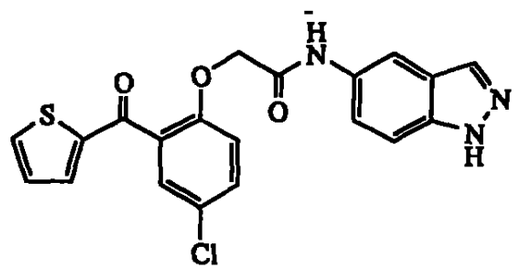
438

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

1439 2180 2400

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



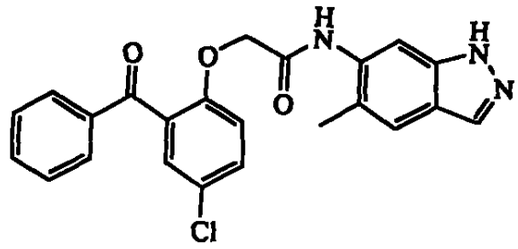
439

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

1440 2181
2409

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



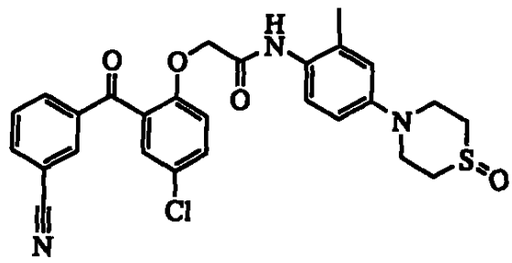
440

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 instantanea usando 7 3 hexanos acetato de etilo, después 1 1 hexanos acetato de etilo como el eluyente, y una

IAP 2182
2902

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



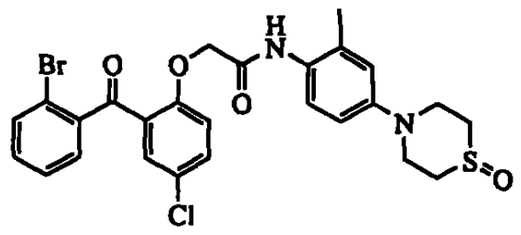
441

El compuesto **399** (1 2 g, 5 4 mmol) en acetonitrilo (45 mL, de volumen total de reacción), cloruro del acido **427** (1 22 g, 3 65 mmol), en acetonitrilo, y NEt_3 (0 71 mL, 5 1 mmol), se usaron como en el procedimiento general X El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 cloruro de metileno metanol como el eluyente para proporcionar **441** como un sólido blancuzco (0 59

IAAI 2183
2403.

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



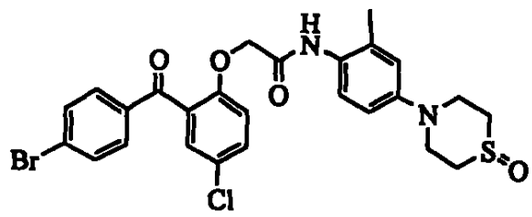
442

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 instantanea 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

IAA52184
2404

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



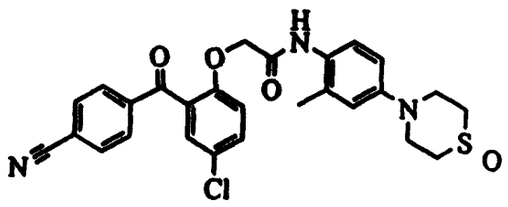
443

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,

2185 1444 2105

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



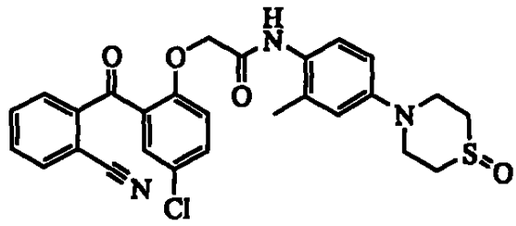
444

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 concentro 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,

~~445~~2186
2206

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



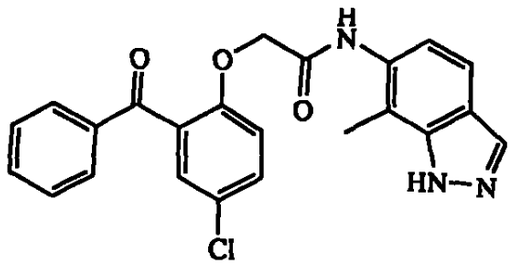
445

Cianuro de cobre (0 037 g, 0 42 mmol), se agrego 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 agrego 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 cromatografia instantánea usando un gradiente entre 9 1 hexanos acetato de etilo y acetato de etilo como

1446 2187
2407

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



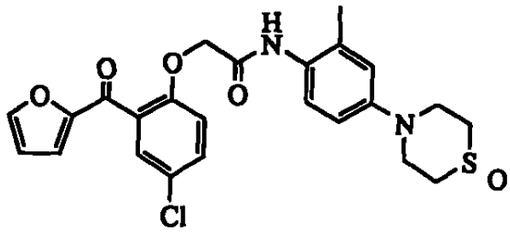
446

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

~~1447~~ 2188
~~2408~~

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



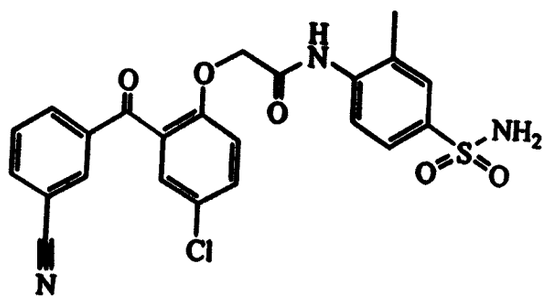
447

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

1448
2409
2189

m tileno y s 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



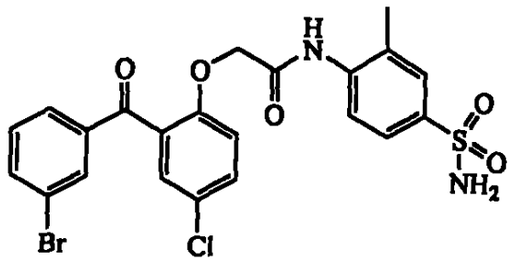
448

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)

1449 2190
2110

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

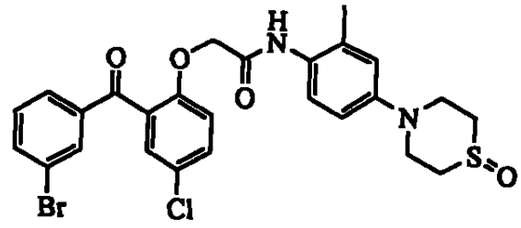


449

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 acido **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$_1$ 3 (s, 1H), MS(ES$^-$) m/z 536 (M-H)$^-$

Ejemplo 188



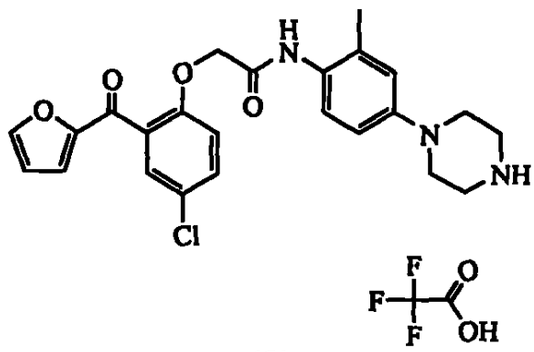
450

Se utilizaron el compuesto 399 (1 43 g, 6 37 mmol), NEt_3 (0 888 mL, 6 37 mmol), acetonitrilo (50 mL volumen de reacción total), y cloruro ácido 434 (1 68 g, 4 64 mmol) como en el procedimiento general X El producto se purifico por cromatografía instantánea usando 98 2 cloruro de metileno metanol como eluyente para producir el 450 como un sólido beige (1 3 g, 52%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 98 (s,

1451 2192 2412.

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



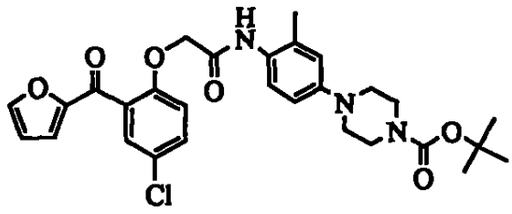
451

Se adicionó acido trifluoroacético (TFA, 5 mL, 65 mmol) a una solución del compuesto **452** (0 095 g, 0 17 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se agito a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche Se adiciono tetracloruro de carbono a la mezcla de reaccion y la solución resultante se concentró in vacuo para retirar por azeotropía el TFA Este procedimiento se repitió multiples veces El producto se purificó por cromatografia instantánea usando 1 1

1457-2193
2443.

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



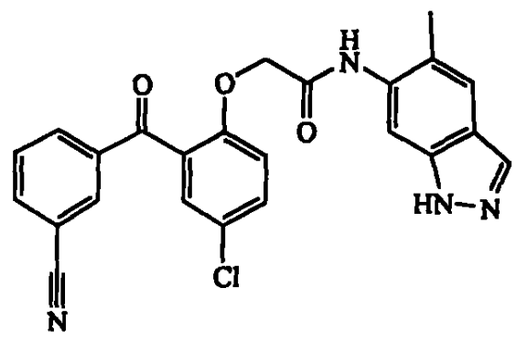
452

Se utilizaron el compuesto **367** (0 409 g, 1 4 mmol) en acetonitrilo (5 mL de volumen total de reaccion), 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 purifico 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,

IA53 2194
2414

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



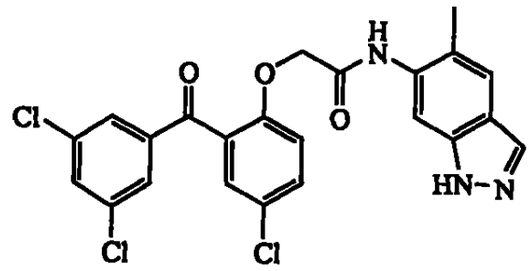
453

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 cromatografia instantanea 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,

1454
2195
2745.

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



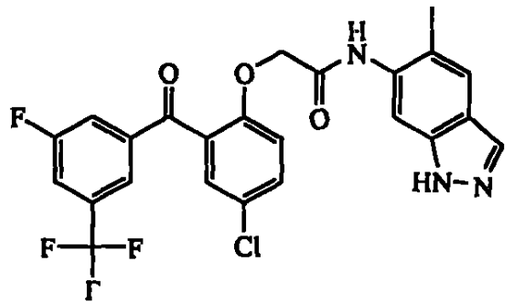
454

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 solucion 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 calento a 40°C por 1 h, después de este tiempo se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la suspension resultante se filtró Los sólidos se lavaron con eter para producir el 454 como un

1455-2196
2446

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



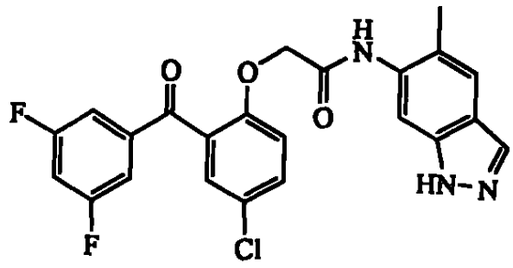
455

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 acido 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

1456 2197
2447

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



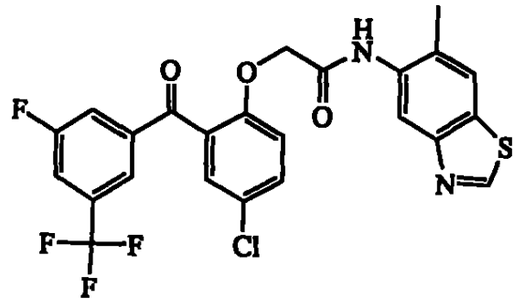
456

Se utilizaron ácido carboxilico **49** (0 2 g, 0 6 mmol), cloruro de metileno (3 mL), DMF (4 gotas), cloruro de oxalilo (0 16 mL, 1 8 mmol), como en el procedimiento general V Luego el cloruro ácido resultante se adicionó a una solucion de la amina **413** (0 09 g, 0 61 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 453 g, 5 4 mmol), y agua (0 5 mL) como se usó en el

1454 2198
2448.

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 solido 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 solido 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)$^-$

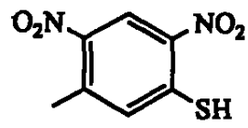
Ejemplo 195



457

~~1458~~ 2199
2149.

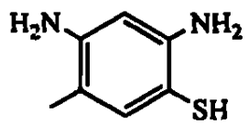
Paso A



458

Se adicionó el monohidrato sulfuro de sodio (3 19 g, 13 3 mmol) a una solucion de 5-fluoro-2,4-dinitrotolueno (Maybridge, 2 47 g, 12 3 mmol) en DMF (20 mL) y la mezcla resultante se agito durante la noche bajo nitrógeno Se adiciono agua a la reaccion y la solución se acidificó a pH 2 La suspensión se filtró y los sol_dos 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

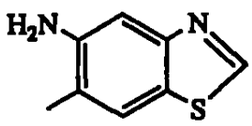


459

1459 2200
2480.

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 sometio 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 seco sobre $MgSO_4$, y se concentro in vacuo para dar un aceite El producto se purificó por cromatografia instantánea usando un gradiente entre 1 1 hexanos acetato de etilo como eluyente

~~1460~~ 2429 2201

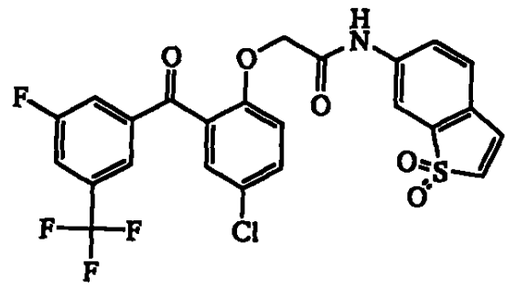
para producir el **460** como un sólido blanco (0 03 g, 8%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 5 09 (bs, 2H), 7 28 (s, 1H), 7 66 (s, 1H), 9 1 (s, 1H), MS (ES^+) *m/z* 165 $(M+H)^+$

Paso D

Se utilizaron acido 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 adiciono a una solucion 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 solidos se lavaron con agua, éter, y acetato de etilo para producir el **457** como un solido 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 $(M-H)^-$

~~461~~ 2202
~~2422~~

Ejemplo 196

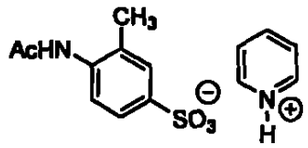


461

Se utilizaron acido carboxilico 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 fiitración a traves de una almohadilla de silica eluida 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 cromatografia instantanea usando 9 1 de cloruro de

IA61 2203
2423

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 $(M-H)^-$

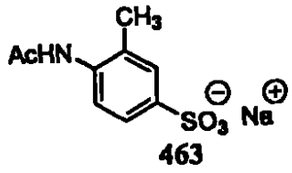


462

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 solido café el cual se filtro y se lavó con varias porciones adicionales de alcohol etílico

#463 2204
2724

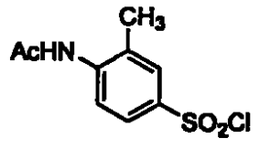
y se secó bajo vacio (67 03 g, 81%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2 08 (s, 3H), 2 22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 8 02 (t, J = 6 Hz, 2H), 8 53 (t, J = 6 Hz, 1H), 8 92 (d, J = 6 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H)



463

Se adicionó el compuesto **462** (67 03 g, 217 mmol) a un matraz de fondo redondo que contiene NaOH 1N (225 mL) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h La mezcla se concentró bajo presión reducida, para producir un sólido café Varias porciones de alcohol etílico se adicionaron y subsecuentemente se eliminaron bajo presión reducida El sólido remanente se filtró, se lavo con una porción final de alcohol etílico y se seco bajo vacio (42 34 g, 77%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 08 (s, 3H), 2 22 (s, 3H), 7 39 (s, 2H), 7 45 (s, 1H), 9 31 (s, 1H)

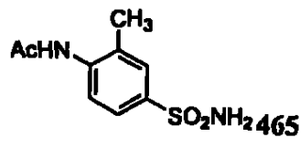
LAGA 2205
2125.



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 reaccion no excedio 10°C Luego que la adición se completo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 2 1/2 adicionales, despues 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 vacio (25 63 g, 61%) ^{1}H NMR (DMSO, d_6, 400 MHz) δ 2 02 (s, 3H), 2 15 (s, 3H), 33 (s, 2H), 7 38 (s, 1H), 9 27 (s, 1H)

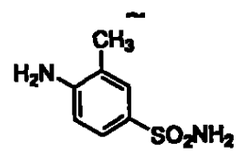
1465 2206
2426



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 amoniaco 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 porcion La mezcla resultante se dejó agitar a 0°C por 30 min, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar por unas 18 h adicionales Luego la mezcla se diluyó con agua y se vertió en un embudo de separación que contiene agua y acetato de etilo La capa orgánica se colectó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtro y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el **465** como un sólido amarillo (8 4 g, 36%), el cual se usó sin purificación adicional

~~466~~ 2207 2427

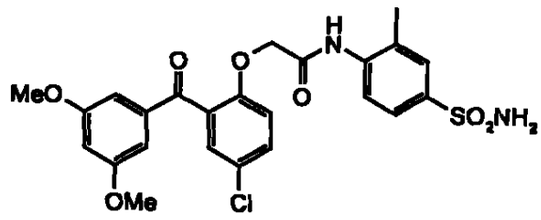


466

Un matraz de fondo redondo se equipo 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 dejo enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, saturado Luego se vertió en un embudo de separacion que contiene agua y acetato de etilo, la capa organica se colecto, se lavó con agua, salmuera, se seco 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 ^{1}h 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)

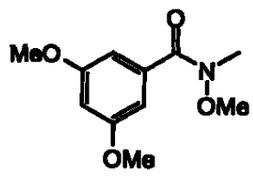
1467208
2428.

Ejemplo 197



467

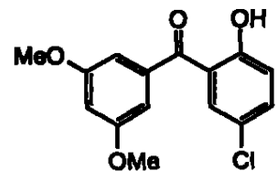
Paso A



468

El compuesto del titulo se preparó de acuerdo al Procedimiento General VII a partir de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (2 00 g, 10 0 mmol) La reaccion 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



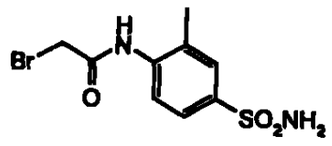
469

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

IAGA-2210
2430

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 agito 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 organico 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

HPO 2431. 2211

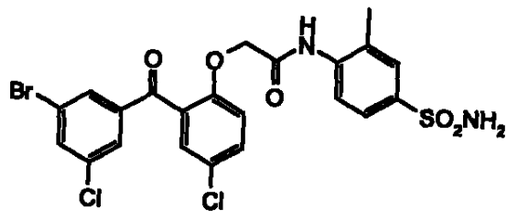
para rendir el 470 (5 705 g, 69%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9 84 (s, 1H), 7 66-7 56 (m, 3H), 7 23 (br s, 2H), 4 09 (s, 2H), 2 24 (s, 3H)

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 reaccion 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

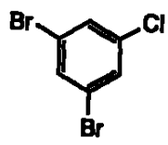
(m, 3H), 7 56 (dd, 1H), 7 39 (d, 1H), 7 22 (s, 2H), 7 18 (d, 1H), 6 82 (d, 2H), 6 71 (t, 1H), 4 76 (s, 2H), 3 69 (s, 6H), 2 12 (s, 3H)

Ejemplo 198



471

Paso A

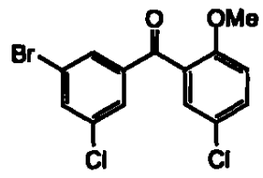


472

Una solucion 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 adiciono 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

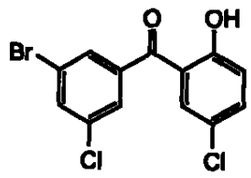


473

Una solución de 472 (7 62 g, 28 2 mmol) en 100 mL de eter 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), ^1H 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**

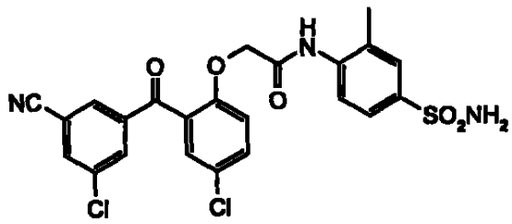
(0 325 g, 100%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11 54 (s, 1H), 7 72 (t, 1H), 7 62 (d, 1H), 7 52 (d, 1H), 7 46 (dd, 1H), 7 41 (d, 1H), 7 02 (d, 1H)

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)

1475216
2436

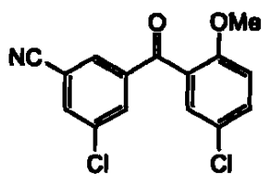
Ejemplo 199



475

I

Paso A



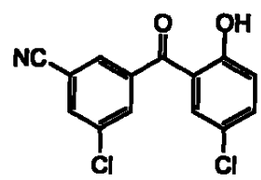
476

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 filtro a través de Celite La solución resultante se lavó con 25 mL de agua, se seco 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

~~HA~~ 2217
2437

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 titulo 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)

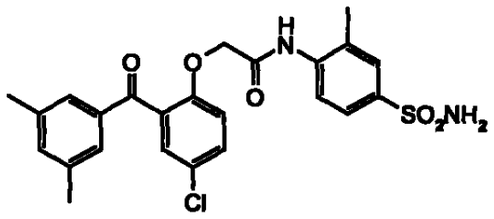
Paso C

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

1477 2218
2438

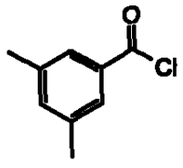
reacción luego se vertió en 35 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 35 mL de EtOAc Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0 276 g de un aceite amarillo La purificación por cromatografía instantánea 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

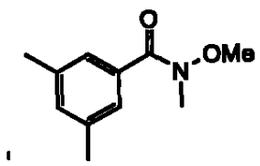


479

1428-229
2439

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

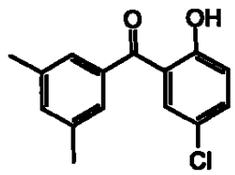
Paso B



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



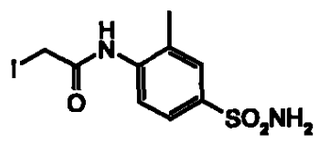
481

1479
2440
2220

Una solución de 2-bromo-4-clorofenol (0 844 g, 4 07 mmol) n THF (20 mL) se enfrio 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 agito 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 vertio 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

~~1400~~ 2221
2141



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)

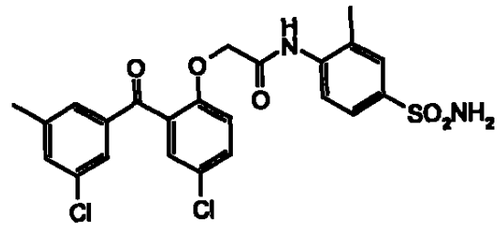
Paso E

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 calento 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

1481-2222
2142

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 solido 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)

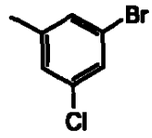
Ejemplo 201



483

Paso A

1487, 2223
2443.

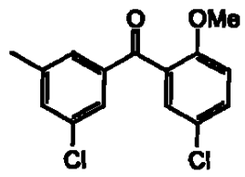


484

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 organicas 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)

1483-2224
2444

Paso B



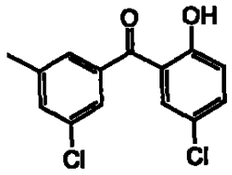
485

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,

1484 2225
2445.

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)

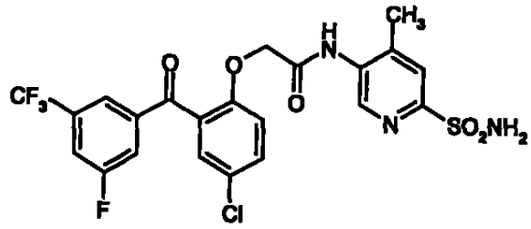
Paso D

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

1485
2446 2276

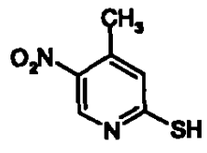
mezcla de reacción se vertió en 30 mL de agua y se extrajo con 30 mL de EtOAc y 30 mL de CH_2Cl_2 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar 0 238 g del material crudo La purificación por cromatografía instantánea usando 0 5-2% de $MeOH/CH_2Cl_2$ 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



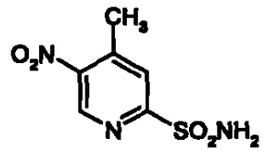
488

LA86-223
2447

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 filtro 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

4877228
2148



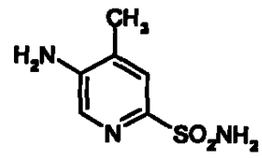
489

El **488** (850 mg, 5 mmol) se suspendió en acido clorhidrico 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 agito 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 solidos 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 amoniaco liquido (~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 lavo con éter y se secó para dar el

1489 2229
2149

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

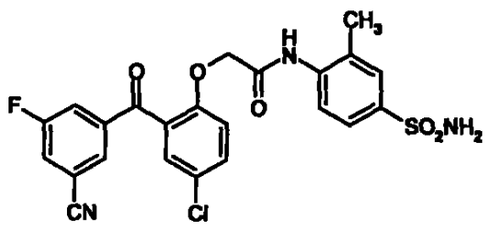
El 489 se trató (2 36 g, 10 88 mmol) de acuerdo al Procedimiento General XII para dar el 490 (2 05 g, >99%), el cual se usó sin purificación adicional

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

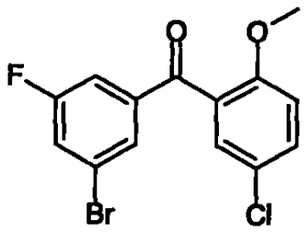
mg, 9%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 7 (s, 1H), 8 61 (s, 1H), 7 97 (d, J = 8 4, 1H), 7 85 (m, 2H), 7 76 (s, 1H), 7 63 (dd, J = 9, 2 8, 1H), 7 51 (d, J = 2 7, 1H), 7 34 (s, 1H), 7 21 (d, J = 9 2, 1H), 4 80 (s, 2H), 2 17 (s, 3H), MS (ES+) m/z 546 (M^+)

Ejemplo 203



491

Paso A



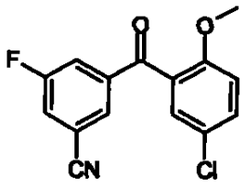
492

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

1490 2231
2454.

(CO_2/acetona) y se adicionó por goteo n-butillitio (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 elimino y la reaccion 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 ^1H 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

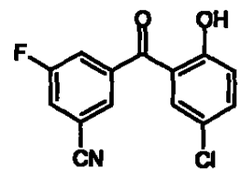


493

1491+2232
2452

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

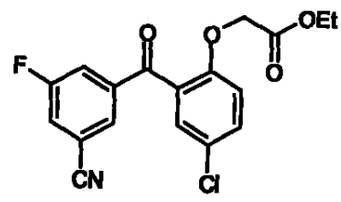


494

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

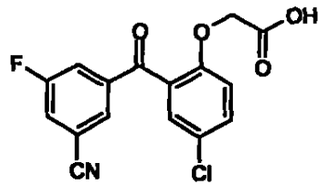
1492, 2233 2453.



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 , 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

1493 2234 2454.

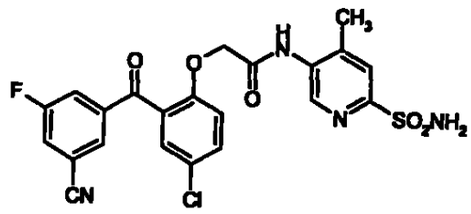
g, 85%) como un sólido blanco el cual se usó sin purificación adicional ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8 09 (d, J = 7 9, 1H), 8 00 (s, 1H), 7 90 (d, J = 8 8, 1H), 7 55 (dd, J = 8 9, 2 5, 1H), 7 43 (d, J = 2 6, 1H), 7 03 (d, J = 9 0 2H), MS(ES-) *m/z* 332 $(-H)^-$

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

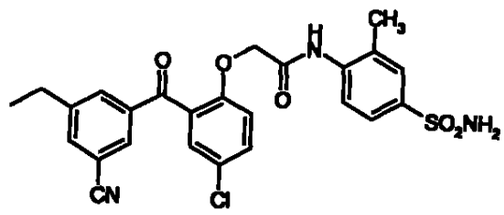
149A 2235
2455.



497

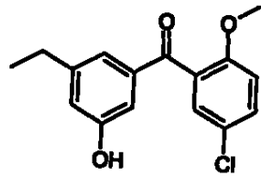
El **496** se trató de acuerdo al procedimiento general V, y luego se dejó adicionalmente reaccionar con el **490** de acuerdo al procedimiento general VI El producto se purificó por cromatografia de gel de silice (5% metanol/cloruio de metileno), seguido y por el lavado con acetato de etilo/hexanos 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

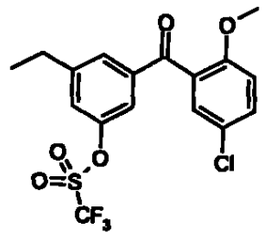


499

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)

1496
2237
2157.

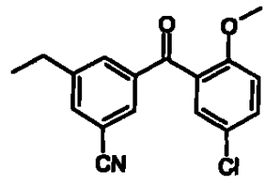
Paso B



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 agito por 30 min hasta que el burbujeo cesó Se adicionó N-feniltriflimida (286 mg, 0 8 mmol) en una porcion La mezcla se agitó por 3 h, luego se dividio 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 purificacion MS(ES+) *m/z* 423 ($M+H^+$)

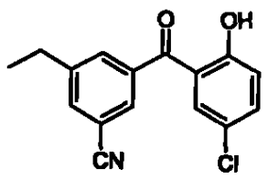
Paso C



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

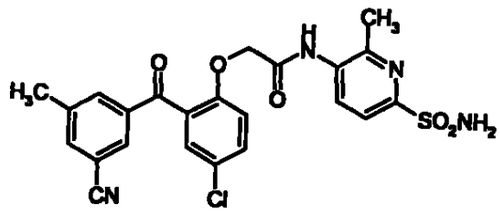
El **501** (158 mg, 0 53 mmol) se trató de acuerdo al procedimiento para la síntesis del compuesto **4** par dar el **502** (152 mg, >99%) como un sólido amarillo, el cual se usó sin purificación adicional MS(ES-) *m/z* 284 $(M-H)^-$

1A98 2239 2459.

Paso E

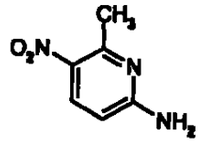
El **502** (152 mg, 0 53 mmol) y el **470** se trataron de acuerdo al procedimiento por la síntesis del **467** para dar un producto crudo el cual se trituro con 10% de metanol/éter para dar el **498** (100 mg, 37%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9 42 (s, 1H), 8 03-7 99 (m,2H), 7 69-7 61 (m, 4H), 7 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



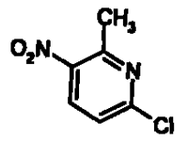
504

H99-2240
2160

Acido sulfurico 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 ^1H 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 multiple heteronuclear (HMBC) Un protón en el grupo 6-metilo exhibió un enlace triple acoplado con el átomo de carbono 5 cercano al grupo nitro

1500
2241
2164

Paso B

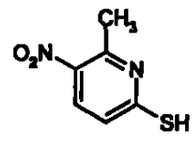


505

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 reflujó durante la noche La reacción se filtro y los solventes se eliminaron in vacuo El 505 se aíslo por cromatografía en una columna 4 X 15 cM de gel de silice 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 multiple heteronuclear (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

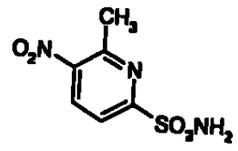


506

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 solùción 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 ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7 9 (d, IH, Ar), 7 1 (d, 1H, Ar), 2 7 (s, 3H, CH_3)

Paso D

~~1507~~ 2243
~~2163~~.



507

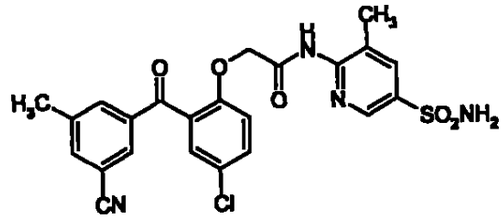
El 506 (0 115 g, 0 67 mmol) se agitó en HCl 1N (5 mL) y se enfrió a 5°C Gas de cloro se hizo pasar a través de la mezcla por 30 min luego la reacción se agitó por unos 15 min adicionales El producto se extrajo con diclorometano (5 mL, 2X) Las fracciones orgánicas se combinaron y se enfriaron a 0°C El amoniaco se hace gotear en la solución por 15 min por la condensación del gas amoníaco 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)

1503
2244
2164

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 roche El catalizador se eliminó por filtración y el compuesto amino se unió con el cloruro acido **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, I4, 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)

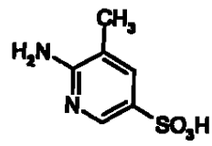
Ejemplo 207



508

T504 2245 2465.

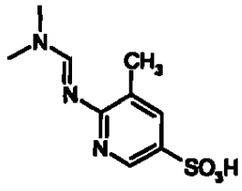
Paso A



509

La 3-metil-2-piridinamina (1 mL, 1 mmol, Aldrich Chemical Co) se combinó con 20% de ácido sulfurico fumigado (2 mL) a temperatura ambiente La reacción se calentó a 160°C por 20 h La reaccion 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

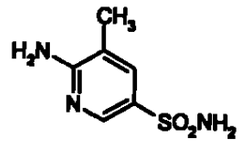


510

1505 2246
2466.

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

1586
2467
2147

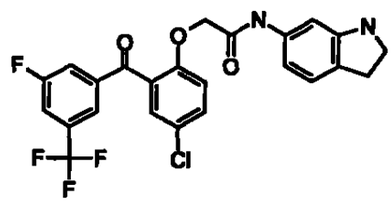
La reacción se calentó a reflujo por 3 a 4 h y luego se dejó reposar a temperatura ambiente por 60 h El producto se colectó por filtración Un rendimiento del 45% del 511 se obtuvo LCMS (ES^+) 188 m+1/z ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8 12 (s, 1H, Ar), 7 5 (s, 1H, Ar), 7 0 (s, 2H, NH_2), 6 45 (s, 1H, Ar), 2 0 (s, 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 sometio 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 reaccion 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 sílice eluída con cloroformo/metanol (95 5) La purificación final se realizó por HPLC en una columna Waters

Symmetry C18, 1 9 X 15 cm, eluida con MeOH/H_2O (3 2) a 8 Ml/mın Un rendımiento del 10% del 508 se obtuvo LCMS (APCI$^+$) 499 m+1/z ^{1}H 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



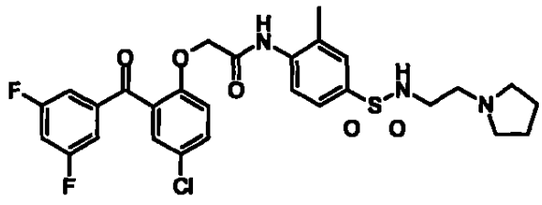
512

Se utılızaron ácıdo carboxílıco 71 (0 258 g, 0 68 mmol), cloruro de oxalılo (0 8 mL de una solucıón 2 0 M en dıclorometano, 0 92 mmol), DMF (8 gotas), y dıclorometano (5 mL), para preparar el cloruro ácido de acuerdo al procedımıento general V Luego el cloruro ácıdo se dısolvıó en acetona y se adıcıonó por goteo

A508 2249
2469.

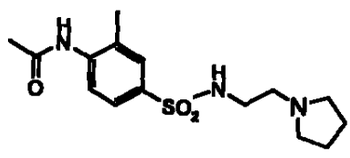
al diclorhidrato de 6-aminoindolina (Aldrich, 0 140 g, 0 68 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 501 g, 6 mmol), y agua (1 mL) como en el procedimiento general VI Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, luego se secó con aire Los sólidos luego se purificaron por cromatografia instantánea usando 95 5 de CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el **512** (0 06 g, 18%) ^1H 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

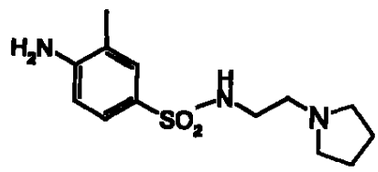
Paso A



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 instantanea (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)

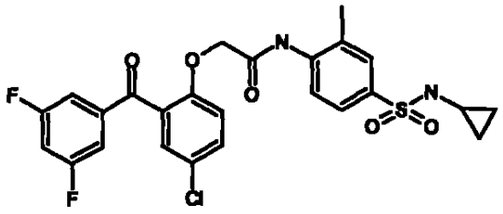
Paso C

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

1SH 2252 2472

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



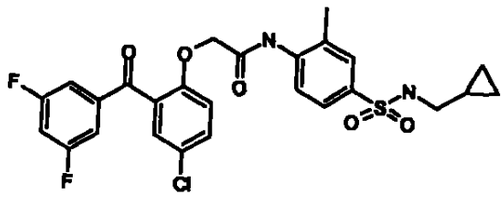
516

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

TJT 2253 2473.

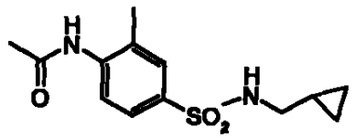
cromatografía por una placa de TLC preparativa eluída con 9 1 CH_2Cl_2 MeOH para producir el 516 como un sólido blancuzco (0 074 g, 48%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0 4 (m, 2H), 0 42 (m, 2H), 2 (m, 1H), 2 2 (s, 3H), 4 8 (s, 2H), 7 18 (d, 1H), 7 38 (m, 2H), 7 41 (d, 1H), 7 46-7 61 (m, 4H), 7 69 (d, 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

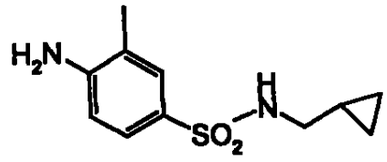


518

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 calento 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*

T514
2175.
2255

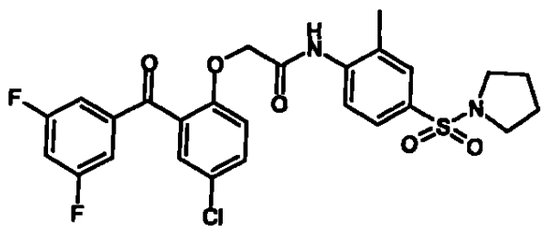
para producir el **519**, el cual se usó sin purificación adicional (0 284 g) MS(ES+) *m/z* 241 (M+H), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7 54-7 51 (m, 2H), 6 68 (d, 1H), 4 41 (t, 1H), 4 06 (br s, 2H), 2 78 (t, 2H), 2 18 (s, 3H), 0 92-0 83 (m, 1H), 0 48-0 43 (m, 2H), 0 11-0 07 (m, 2H)

Paso C

El ácido **49** se convirtió al cloruro acido 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 $(M-H)^-$

1515 2256 2476.

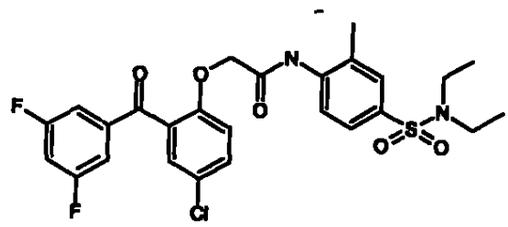
Ejemplo 212



520

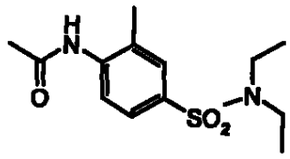
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V Se utilizaron la anilina **318** (0 07 g, 0 29 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0 22 g, 2 6 mmol), y el cloruro ácido (0 1 g, 0 29 mmol) como en el procedimiento general VI Se adicionó agua (25 mL) a la mezcla de reaccion 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



521

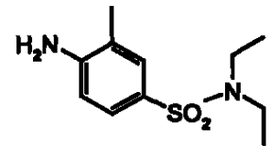
Paso A



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 seco 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 vertıo en 50 mL de $NaHCO_3$ saturado (ac) y se extrajo con dos porcıones de 30 mL de CH_2Cl_2 Las capas organıcas combınadas se secaron sobre $MgSO_4$, se fıltraron y se concentraron *ın vacuo* para dar el **523** como un sólıdo amarıllo (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)

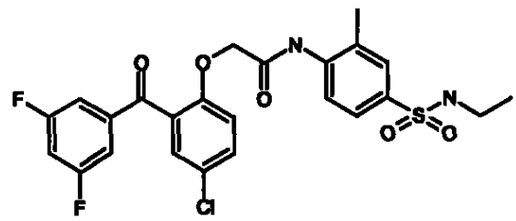
Paso C

El ácıdo **49** se convırtıó al cloruro ácıdo usando el procedımıento general V Se utılızaron anılına **523** (0 07 g, 0 29 mmol),

L518
2479.
2259

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



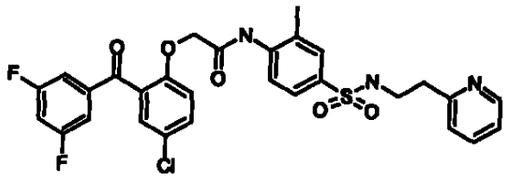
524

El acido **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

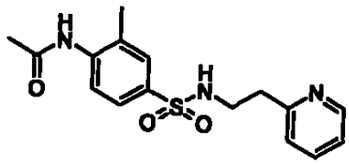
T519
2480
2260

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

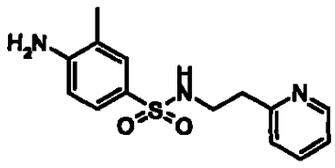


526

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

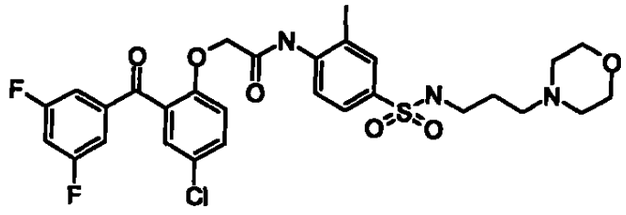
Se utilizaron sulfonamida **526** (0 7 g, 2 09 mmol), HCl 1 5 N (10 mL), y etanol (10 mL) de acuerdo al procedimiento general XVII para producir el **527** (0 11 g, 18%) El producto crudo se usó sin purificación adicional

~~1521~~ 2262
~~2482~~.

Paso C

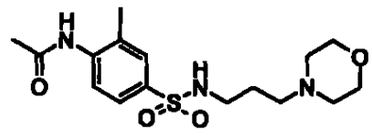
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V Se utilizaron anilina **527** (0 05 g, 0 17 mmol), el cloruro ácido (0 19 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 3 g, 3 57 mmol), y (agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI Se adicionó hielo (5 mL) a la 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



1522
2263
2483.

Paso A

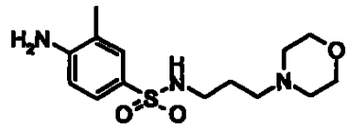


529

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

1523
2264
2184.



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

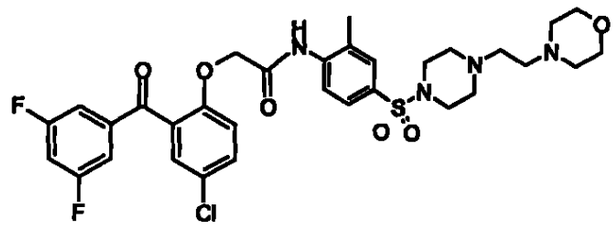
Paso C

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)

152A
2185
2265

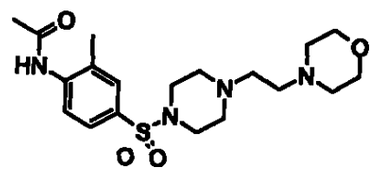
3 44 (m, 4H), 4 78 (s, 2H), 7 18 (d, 1H), 7 39-7 67 (m, 9H), 9 38 (s, 1H), LC-MS(ES$^+$) *m/z* 623 $(M+H)^+$, MS(ES$^-$) *m/z* 621 $(M-H)^-$

Ejemplo 217



531

Paso A



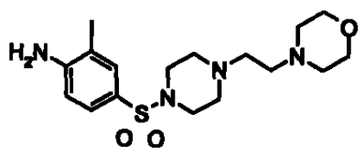
532

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

1525
2486
2266

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

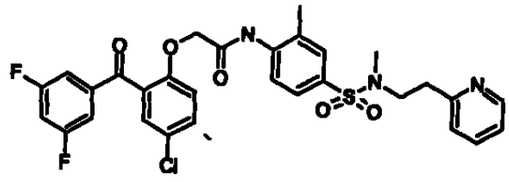
Paso C

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

1526 2267 2487

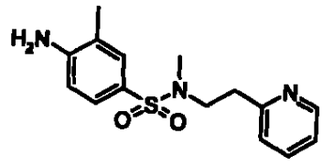
ácido (0 19 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 3 g, 3 57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró El producto se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de CH_2Cl_2 CH_3OH como 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

1527
2488
2268

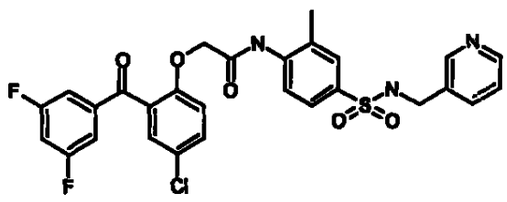
Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 2-(2-metilaminoetil)piridina (Aldrich, 0 41 g, 3 01 mmol) como en el procedimiento general XVI La mezcla se dejó agitar por 2 d Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se concentro in vacuo Lqs 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 concentro 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

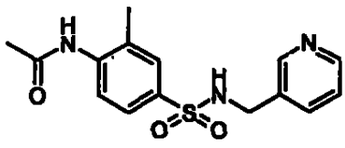
luego se purificó por cromatografía instantánea usando 95 5 de CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el **534** (0 04 g, 40%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 21 (s, 3H), 2 67 (s, 3H), 2 93 (m, 2H), 4 08 (m, 2H), 4 83 (s, 2H), 7 18-7 27 (m, 3H), 7 43-7 77 (m, 9H), 8 46 (m, 1H), 9 41 (s, 1H) LC-MS(ES^+) *m/z* 614 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 612 $(M-H)^-$

Ejemplo 219



536

Paso A



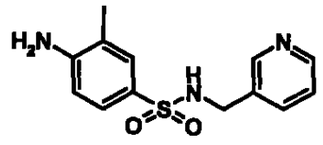
537

Se utilizaron cloruro de sulfonilo **464** (3 mmol), piridina (5 mL), y 3-picolilamina (Aldrich, 0 25 g, 2 3 mmol) como en el

1520
2270
2490.

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%) ^1H 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



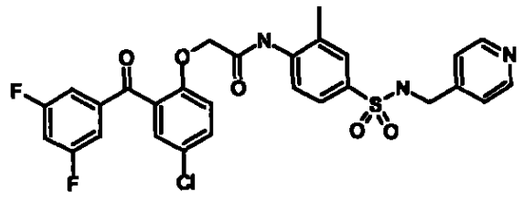
538

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 uso sin purificación adicional

Paso C

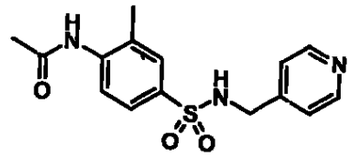
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V Anilina **538** (0 05 g, 0 18 mmol), el cloruro ácido (0 15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 3 g, 3 57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró El producto se purificó por cromatografia 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

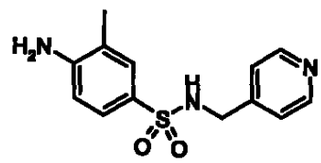
Paso A



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



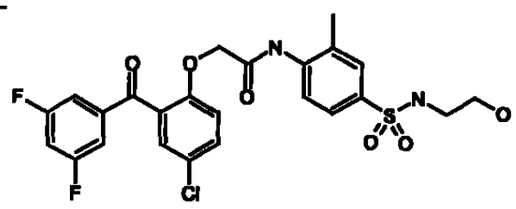
1535 2273 2493

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

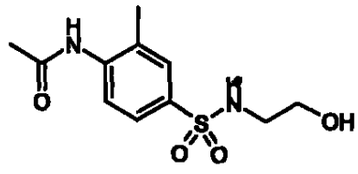
El ácido **49** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V Anilina **541** (0 05 g, 0 18 mmol), el cloruro ácido (0 15 mmol), acetona (5 mL), bicarbonato de sodio (0 3 g, 3 57 mmol), y agua (4 gotas) como en el procedimiento general VI Se adicionó hielo (5 mL) a la mezcla de reaccion 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

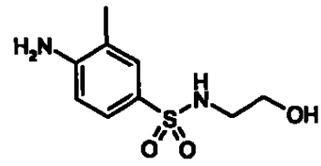


543

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 uso sin purificación adicional

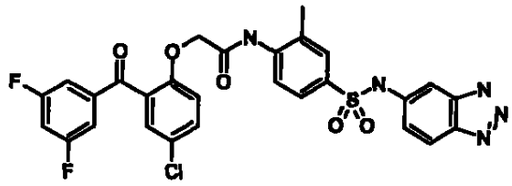
Paso C

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

1505 2276 2196.

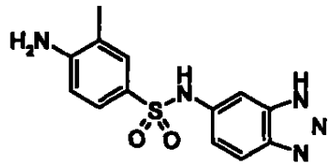
por cromatografía instantánea y placa de TLC preparativa usando 95 5 de CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el **542** (0 02 g, 17%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 2 (s, 3H), 2 75 (q, 2H), 3 34 (m, 2H), 4 66 (t, 1H), 4 83 (s, 2H), 7 22 (d, 1H), 7 42-7 72 (m, 9H), 9 42 (s, 1H), LC-MS(ES$^+$) *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

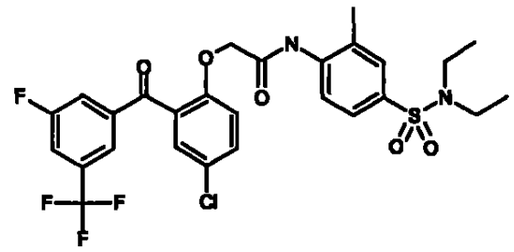
agitar por 2 días Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, los orgánicos se separaron, se concentraron in vacuo Los productos resultantes luego se disolvieron en etanol (10 mL) y HCl 1 5 N (10 mL) y se calentaron, con agitación, a 60°C durante la noche La solución resultante se concentró 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 purificacion 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



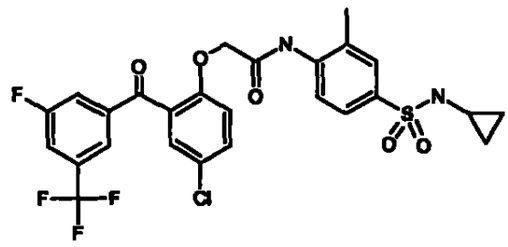
547

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 cromatografia 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)

1535279
2199

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



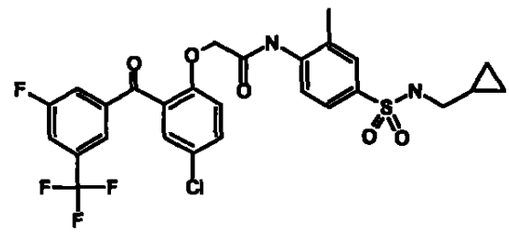
548

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 cromatografia 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-

1539 2280
2200

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

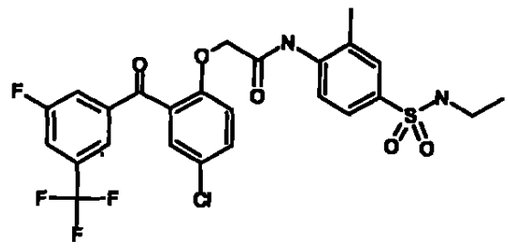


549

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



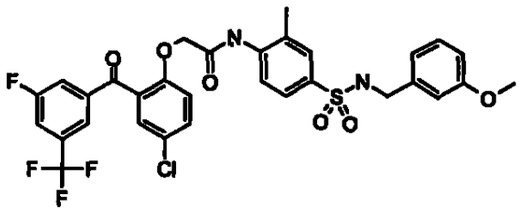
550

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

HAT 2282
2202

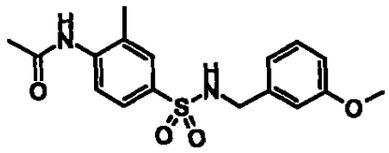
(s, 2H), 7 22 (d, 1H), 7 43 (t, 1H), 7 53-7 68 (m, 5H), 7 87 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9 4 (s, 1H), LC-MS (ES^+) *m/z* 573 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 571 $(M-H)^-$

Ejemplo 226



551

Paso A



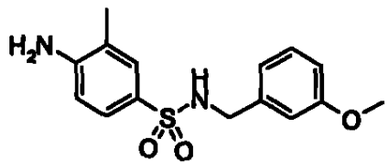
552

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

USAT 2203
2203

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

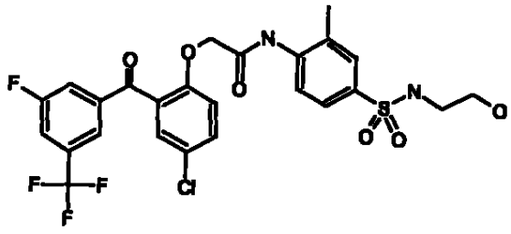
Paso C

El ácido **71** se convirtió al cloruro acido usando el procedimiento general V Se utilizaron anilina **553** (0 1 g, 0 33 mmol),

1542 2284
2204

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%) ^1H 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



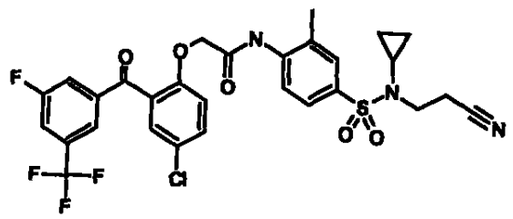
554

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,

1544 3285
2205

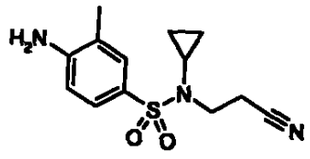
2 6 mmol), y el cloruro ácido (0 16 g, 0 40 mmol) como en el procedimiento general VI Después de 2d, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantanea usando 98 2 de CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el 554 (0 073 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

1595 2286 2206

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%)

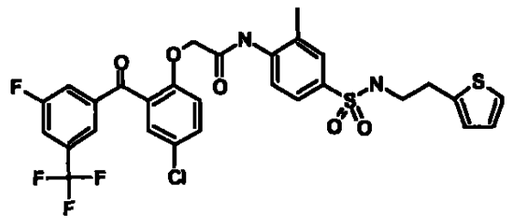
Paso B

El acido **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

15446
2287
2207

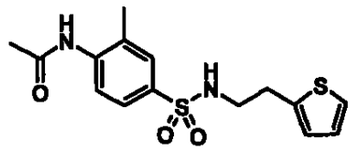
concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea usando 98 2 de CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el **556** (0 113 g, 49%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0 63-0 82 (m, 4H), 2 (m, 1H), 2 21 (s, 3H), 2 78 (t, 2H), 3 36 (m, 2H), 4 82 (s, 2H), 7 22 (d, 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

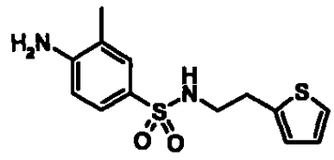


558

ISAT 2285
2208

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

1540 2289
2209

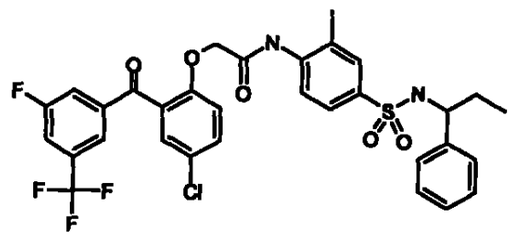
producto resultante se usó sin purificación adicional

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 cromatografia 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 $(M-H)^-$

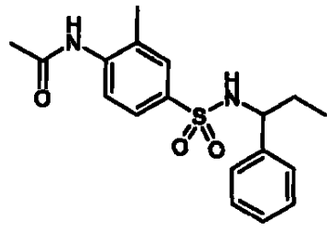
Ejemplo 230

1549
2290
2290



560

Paso A

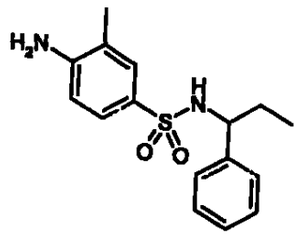


561

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 $(M-H)^-$

1550
2291
2211

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

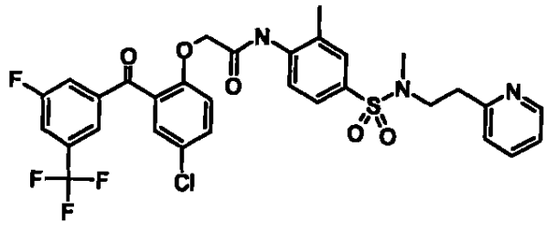
Paso C

El ácido **71** se convirtio 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 concentro, se volvió a disolver en diclorometano y se purifico por cromatografía instantánea

1551
2292

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



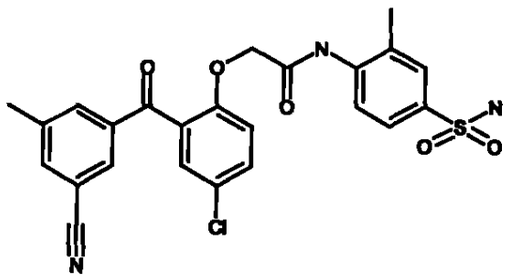
563

El ácido **71** se convirtió al cloruro acido 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 Despues de 2d, la solución resultante se concentró, se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografia instantánea

1552
2293
2293

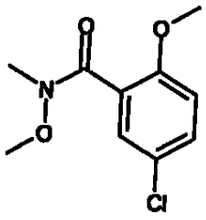
usando 98 2 de CH_2Cl_2 CH_3OH cómo eluyente para producir el **563** (0 193 g, 89%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2 21 (s, 3H), 2 67 (s, 3H), 2 92 (t, 2H), 4 09 (m, 2H), 4 83 (s, 2H), 7 18-7 27 (m, 3H), 7 42-7 78 (m, 9H), 8 46 (m, 1H), 9 41 (s, 1H), LC-MS (ES^+) *m/z* 664 $(M+H)^+$, LC-MS(ES^-) *m/z* 662 $(M-H)^-$

Ejemplo 232



564

Paso A



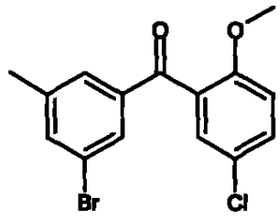
565

Se utilizaron ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (Aldrich, 17 1 g, 91 mmol), cloruro de oxalilo (50 mL de una solución 2 0 M

1553
2214 2294

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

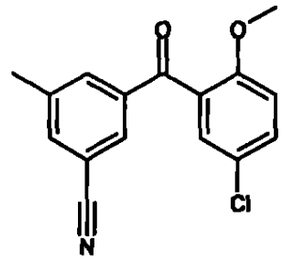
ISSA 2295
2295

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 pqr 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 adicion de polvo La mezcla se dejó agitar a -50°C, luego calentar a temperatura ambiente durante la noche Cuando se juzgo estar completa, la reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (500 mL) y se agitó vigorsamente por 30 min La mezcla luego se adiciono 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 pulverizo, luego se trituró con metanol y se filtró para dar el **566** como un sólido amarillo pálido (19 2 g, 68%) ^1H NMR

2296

(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

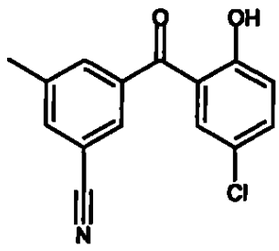


567

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 nitrogeno 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 dejo 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 solido 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

2278.2298

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)

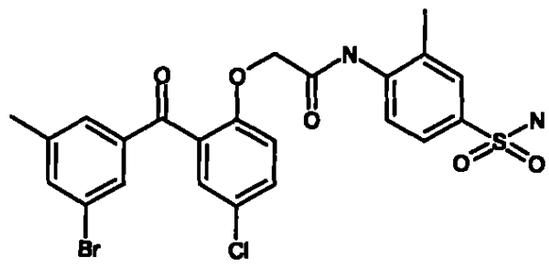
Paso E

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

1558
2219
2299

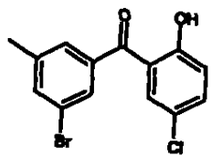
filtró El filtrado se vertió en un embudo de separación y se separó La capa orgánica se colectó, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo El solido resultante se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea 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



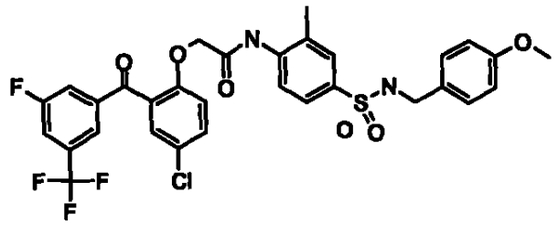
570

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

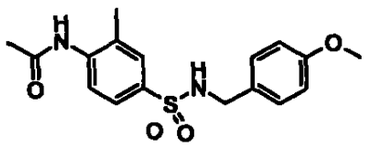
El compuesto **570** (0 16 g, 0 5 mmol), carbonato de potasio (0 34 g, 2 5 mmol), el compuesto **470** (0 166 g, 0 54 mmol), y acetona (5 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo, y se calentó a reflujo durante la noche Se adicionó agua, la suspensión resultante se filtró y los sólidos se purificaron por cromatografia instantánea usando 9 1 CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el **569** como un sólido blancuzco (0 035 g, 13%) ^1H 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

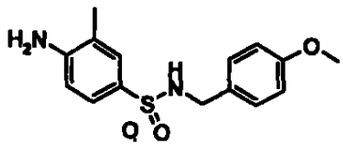


572

1561
2302
2222

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

1567
2223
2303

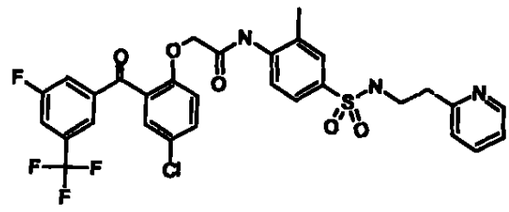
Luego se disolvió la sulfonamida en etanol (10 mL) y HCl 1 5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **573**, el cual se usó sin purificación adicional

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 $(M-H)^-$

KS63 2304 2224

Ejemplo 235

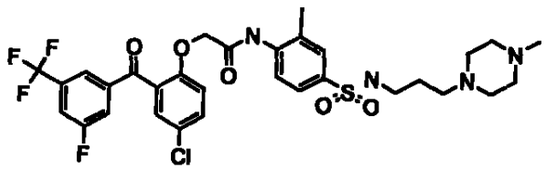


574

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 dias, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografía instantanea 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 $(M-H)^-$

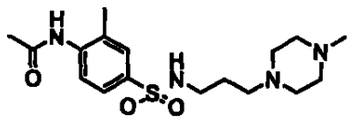
NGA 2305
2225.

Ejemplo 236



Paso A

575

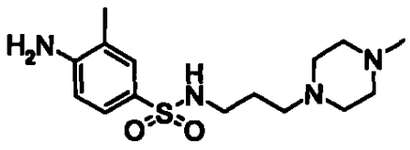


576

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 adiciono 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

1565
2306
2226.

Paso B



577

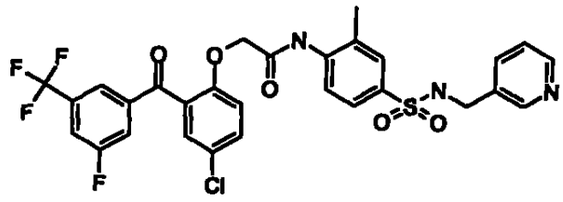
Luego se disolvió la sulfonamida 576 en etanol (10 mL) y HCl 1 5 N (10 mL) y se calento a 60°C durante la noche Las soluciones resultantes se concentraron ın vacuo para producır el 577 El producto resultante se usó sın purıfıcacıón adıcıonal

Paso C

El ácıdo 71 se convırtıo al cloruro ácıdo usando el procedımıento general V Se utılızaron anılına 577 (0 1 g, 0 31 mmol), acetona (4 mL), bıcarbonato de sodıo (0 22 g, 2 6 mmol), y el cloruro ácıdo (0 16, 0 40 mmol) como en el procedımıento general VI Después de 2 dıas, las soluciones resultantes se concentraron, se volvıeron a dısolver en dıclorometano y se purıfıcaron por cromatografıa

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

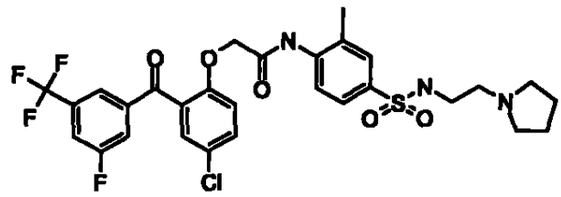


578

El acido 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 acido (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



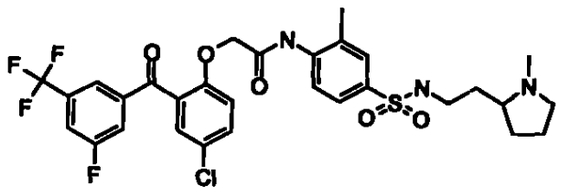
579

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 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 579 (0 018 g, 8%) ^{1}H

1568
2229
2309

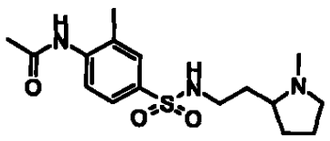
NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1 6 (m, 4H), 2 17 (s, 3H), 2 3-2 42 (m, 6H), 2 81 (t, 2H), 3 16 (m, 4H), 4 09 (m, 1H), 4 81 (s, 2H), 7 24 (d, 1H), 7 54-7 69 (m, 5H), 7 88 (d, 2H), 8 (d, 1H), 9 41 (s, 1H), LC-MS (ES^+) *m/z* 642 $(M+H)^+$, LC-MS (ES^-) *m/z* 640 $(M-H)^-$

Ejemplo 239



580

Paso A



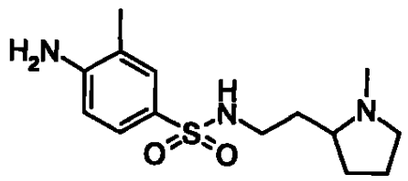
581

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

1569 2310 2230

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%) ^{1}H 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



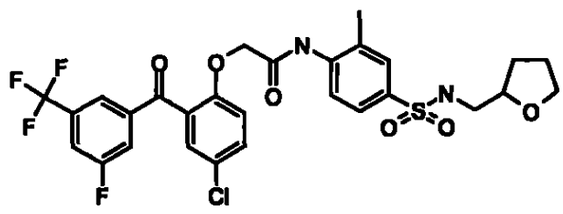
582

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

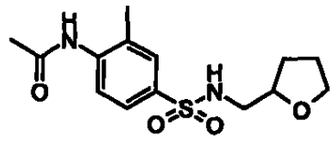
El ácido **71** se convirtió al cloruro ácido usando el procedimiento general V Se utilizaron anilina **582** (0 1 g, 0 34 mmol), acetona (4 mL), bicarbonato de sodio (0 22 g, 2 6 mmol), y el cloruro ácido (0 16, 0 40 mmol) como en el procedimiento general VI Después de 2 dias, las soluciones resultantes se concentraron, se volvieron a disolver en diclorometano y se purificaron por cromatografia 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

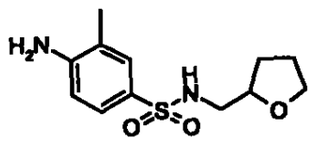
Paso A



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 dejo agitar a temperatura ambiente por 2 días, 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

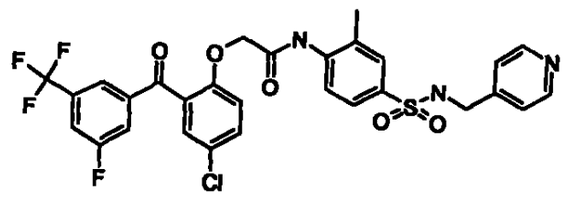
La sulfonamida **584** se disolvió en etanol (10 mL) y HCl 1 5 N (10 mL) y se calentó a 60°C durante la noche La solución resultante se concentró in vacuo para producir el **585**, el cual se usó sin purificación adicional

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 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 **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 $(M-H)^-$

1523 2314
2234

Ejemplo 241

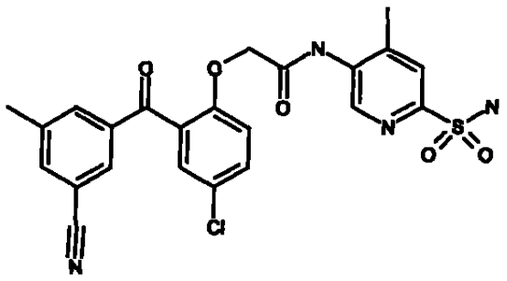


586

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 $(M+H)^+$

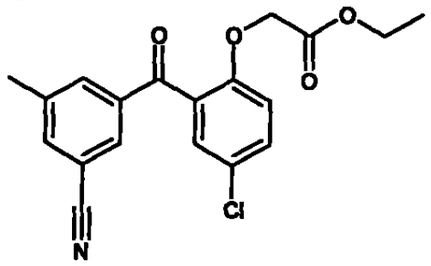
Ejemplo 242

681



Paso A

587

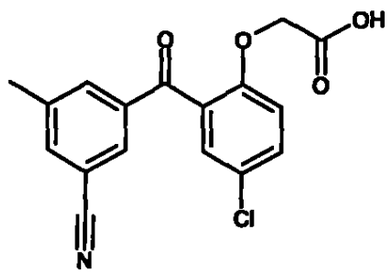


588

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

1575
2316
2236



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)

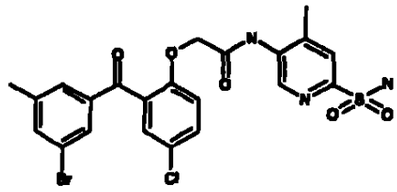
Paso C

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),

TS776-2317
2237

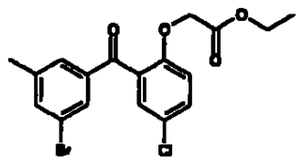
acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 15 g, 1 8 mmol), y agua (2 gotas) como en el procedimiento general VI Después de 4 d, la mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía instantánea usando 9 1 CH_2Cl_2 CH_3OH como eluyente para producir el 587 (0 046 g, 31%) ^1H NMR (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

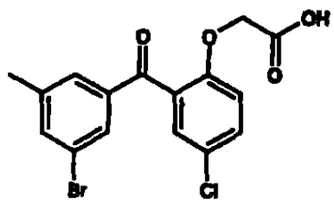


591

1577 2318
2238

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

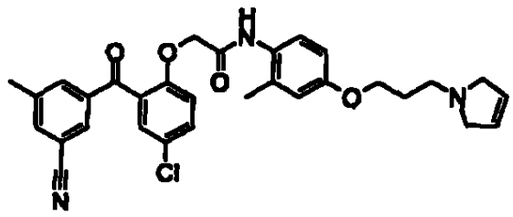
Se utilizaron el éster **591** (0 87 g, 2 1 mmol), etanol (EtOH, 7 5 mL), agua (2 5 mL), y monohidrato de hidróxido de litio (0 125 g, 2 98 mmol) como en el procedimiento general III para producir el **592** como una espuma blanca (0 74 g, 91%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2 32 (s, 3H), 4 68 (s, 2H), 7 08 (d, 1H), 7 41 (d, 1H), 7 57 (d, 2H), 7 67 (s, 2H), 13 1 (bs, 1H)

1578 2319 2239

Paso C

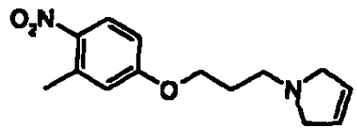
Acido carboxílico **592** (0 1 g, 0 26 mmol), cloruro de oxalilo (0 4 mL de una solución 2 0 M en diclorometano, 0 8 mmol), DMF (2 gotas), y diclorometano (2 mL), de acuerdo al procedimiento general V Luego el cloruro ácido se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la anilina **490** (0 086 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 dias, la mezcla de reaccion se concentró y el producto se purificó por cromatografia 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



593

Paso A



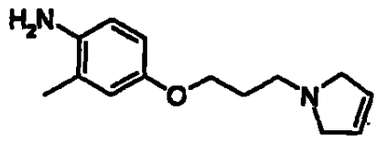
594

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 reaccion y la solución resultante se agito a temperatura ambiente durante la noche Se adiciono 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,

1580
2241
2321

4H), 4 14 (t, 2H), 5 78 (s, 2H), 6 96 (dd, 1H), 7 03 (d, 1H), 8 03 (d, 1H)

Paso B



595

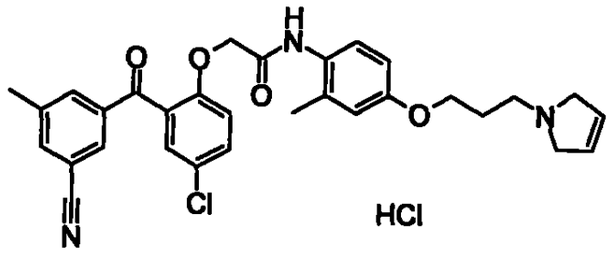
El compuesto **594** (0 65 g, 2 5 mmol), dihidrato de dicloruro de estaño (1 83 g, 8 1 mmol), y etanol (10 mL) se combinaron y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente Se adicionó hidróxido de sodio (2N) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se colecto, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentro 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)

1581 2322
2242

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 dias, 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)

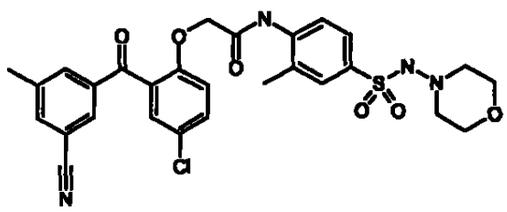
Ejemplo 245



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)

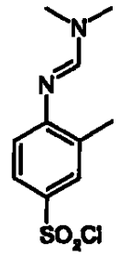
Ejemplo 246



597

Paso A

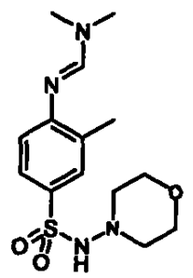
1583
2244
2324



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

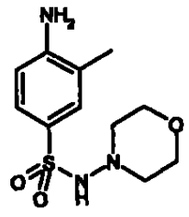


599

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 filtro, 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

1505
2246
2326



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)

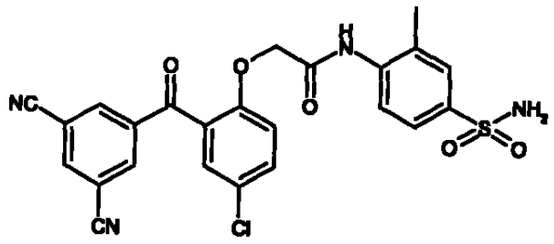
Paso D

Acido carboxílico **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

1586 2327 2247

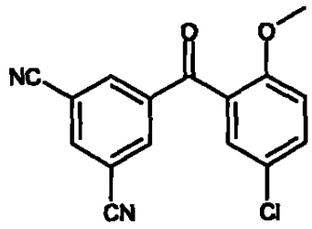
acuerdo al procedimiento general V El cloruro ácido resultante se disolvió en acetona y se adicionó en forma de gotas a la amina 600 (0 07 g, 0 26 mmol), acetona (10 mL), bicarbonato de sodio (0 1 g, 0 72 mmol), y agua (1 gota) como en el procedimiento general VI Después de 1 día, la mezcla de reacción 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 ^1H 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



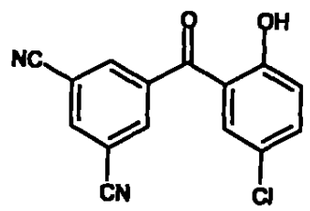
602

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 dias La mezcla se enfrió, éter dietílico (150 mL) se adicionó, la suspensión resultante se filtró a través de celite y se lavo con éter dietílico (3 X 150 mL) El filtrado se lavó con 2 1 agua hidróxido de amonio concentrado, cloruro de amonio

1588 2329 2249

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

1589/2330
2250

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 $(M)^+$

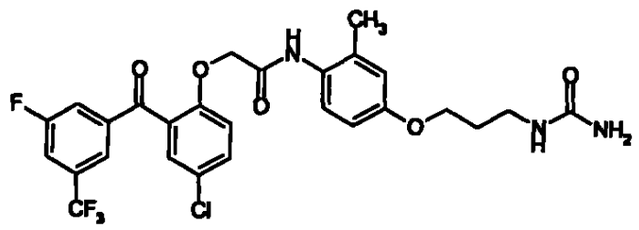
Paso C

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 dietílico 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-

LS90 1331 2251

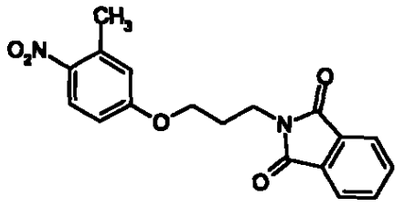
MS (AP$^+$) *m/z* 508 $(M+H)^+$, LC-MS (AP$^-$) *m/z* 506 $(M-H)^-$

Ejemplo 248



604

Paso A



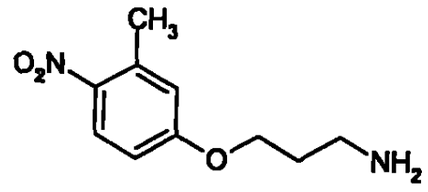
605

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 vertio 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,

~~1697~~ 2332
2252

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

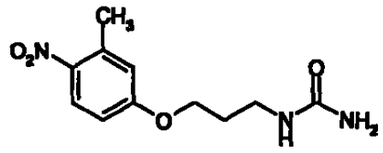


606

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 presion 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



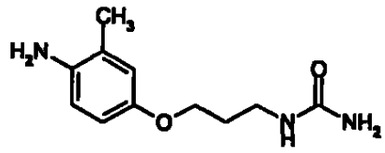
607

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,

1595
2254
2334

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 reaccion 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

PCT 2335 2255.

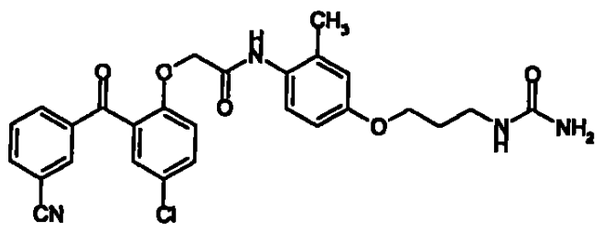
(bs, 2H), 4 30 (bs, 2H), 3 75 (t, 2H), 3 03 (m, 2H), 1 96 (s, 3H), 1 67 (m, 2H)

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)

1505
2336
2256

Ejemplo 249



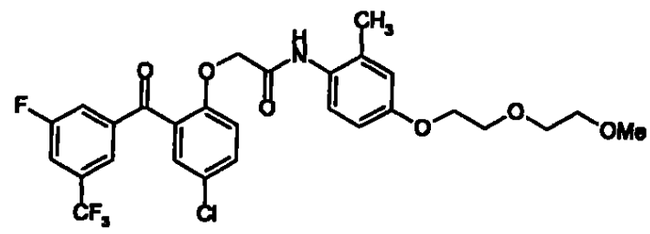
609

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

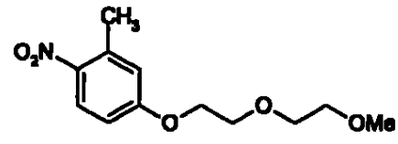
(d, 1H), 7 07 (d, 1H), 6 72 (d, 1H), 6 65 (dd, 1H), 5 94 (m, 1H), 5 34 (bs, 2H), 4 65 (s, 2H), 3 87 (t, 2H), 3 03 (m, 2H), 1 95 (s, 3H), 1 76 (m, 2H)

Ejemplo 250



610

Paso A



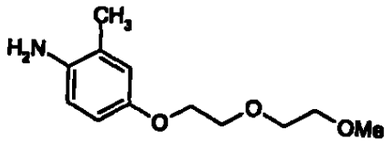
611

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 adiciono di(etilenglicol)metil

1597
2338
2258.

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 coloco en un aparato de

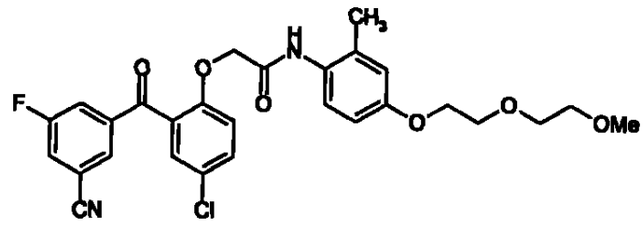
hidrogenación a 43 psi por 2 h, después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de celite Al filtrado se adicionaron HCl 1N y acetato de etilo Las capas se separaron y el pH de la capa acuosa se ajustó usando $NaHCO_3$ saturado La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, 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^+), ^{1}H 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



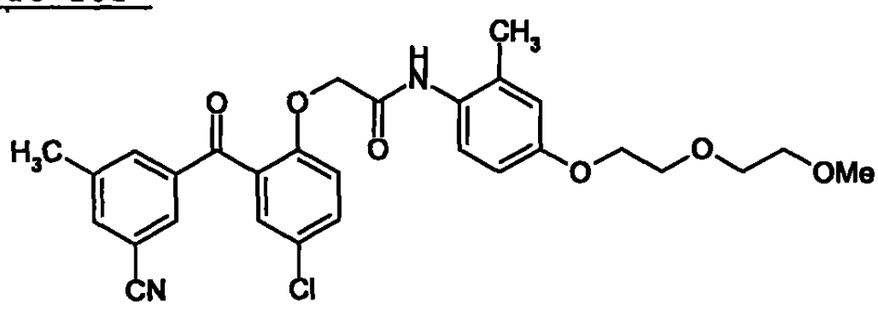
613

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



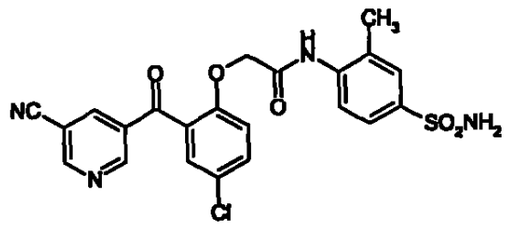
614

El ácido 589 (0 138 g, 0 42 mmol), cloruro de oxalilo (0 04 mL, 0 058 g, 0 46

1601 2342
2262

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 trato 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)

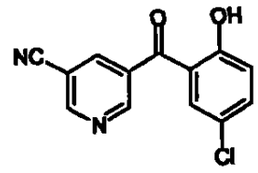
Ejemplo 253



615

Paso A

1607
2343
2265



616

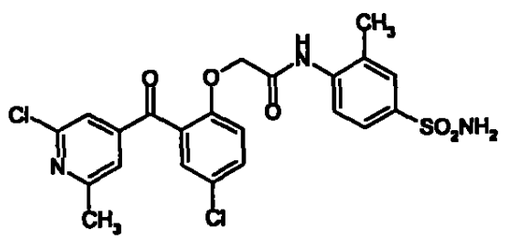
A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador a reflujo, una barra agitadora, y nitrógeno a demanda se colocaron el **44** (0 45 g, 1 44 mmol), cianuro de cobre (I) (0 32 g, 3 6 mmol), y DMF anhidro (20 mL) La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejo agitar por 3 h Cuando se juzgo 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 seco 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

1603
2344
2264

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)

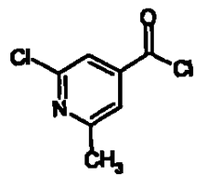
Ejemplo 254



617

Paso A

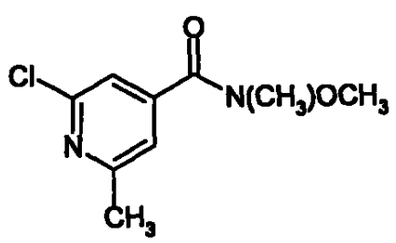
1604
2345
2265



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



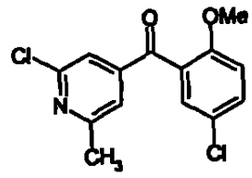
619

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

1605 2346
2266

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



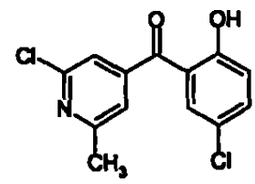
620

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),

1606 2347 2267

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)

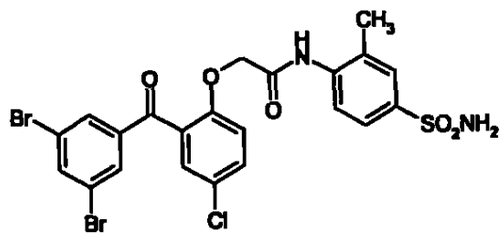
Paso E

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 calento a reflujo por 1 5 h Cuando se juzgó

1607 2348
2268

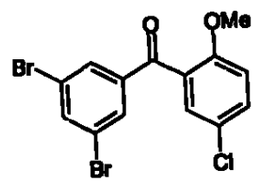
estar completa, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua La capa orgánica se colectó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El residuo se trató con MeOH y el sólido resultante se filtró para proporcionar el 617 (0 007 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



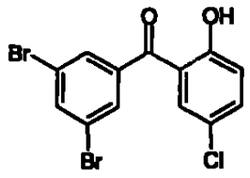
623

~~1600~~ 2349
~~2269~~

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 adicionales, 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 filtro 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

1609 2350
2290



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)

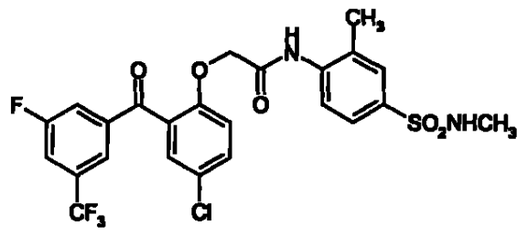
Paso C

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

1600 1610 2271 2351

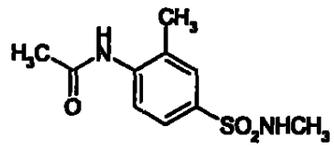
$MgSO_4$, se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida El residuo se trató con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el **622** (0 04 g, 21%) como un sólido amarillo ^1H NMR (DMSO-d_6, 00 MHz) δ 9 35 (s, 1H), 8 07 (t, 1H), 7 83 (m, 2H), 7 60 (m, 4H), 7 47 (d, 1H), 7 20 (m, 3H), 4 77 (s, 2H), 2 14 (s, 3H)

Ejemplo 256



625

Paso A



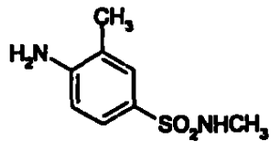
626

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

16H2352
2972

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

2293
2353

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** (1,3 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)

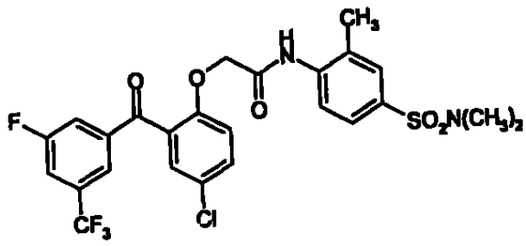
Paso C

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,

1615
2274
2354

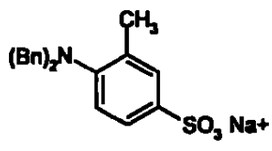
400 MHz) δ 9 38 (s, 1H), 7 97 (d, 1H), 7 84 (m, 2H), 7 62 (m, 2H), 7 55 (m, 1H), 7 50 (m, 2H), 7 30 (m, 1H), 7 19 (d, 1H), 4 77 (s, 2H), 2 34 (d, 3H), 2 13 (s, 3H)

Ejemplo 257



628

Paso A

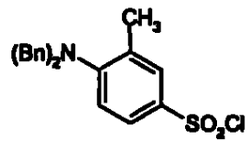


629

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



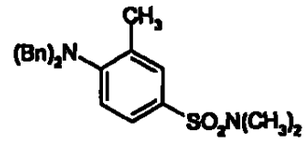
630

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 enfrio a 0°C y se adiciono por goteo durante 15 min cloruro de tionilo (11 7 mL, 19 0 g, 0 16 mol), después de este tiempo la mezcla de reaccion 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

~~161~~ 3356
~~2276~~

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



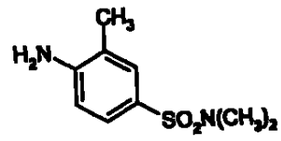
631

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 adiciono en forma de porcion durante 10 min y la mezcla de reacción se dejo 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

HGG 2357
2277

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),

1652358
2278

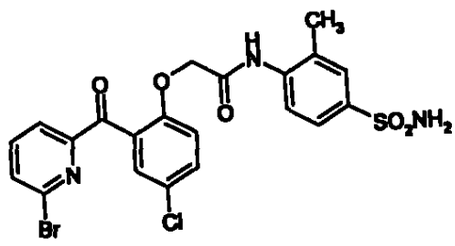
δ 64 (d, 1H), 5 74 (bs, 2H), 2 44 (s, 6H), 2 04 (s, 3H)

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 ácido 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, 25%) como un sólido blanco MS(ES+) m/z 572 (M^+), ^1H 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 30 (s, 6H), 2 17 (s, 3H)

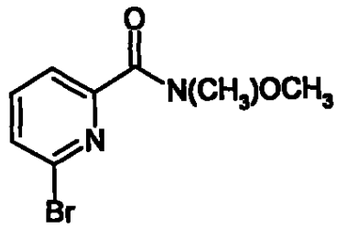
Ejemplo 258

IC18 2359 2279



633

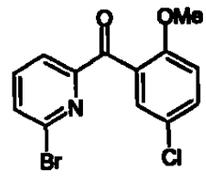
Paso A



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)

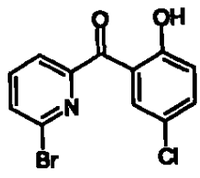
Paso B



635

Se utilizaron la amida 634 (3 7 g, 0 015 mol), n-butillitio (6 4 mL de una solucion 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

1629361
2287.

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)

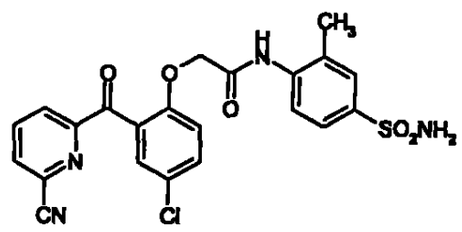
Paso D

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 reaccion 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 solido 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

1624362
2282

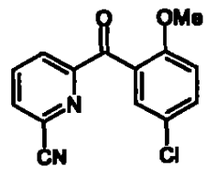
(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9 23 (s, 1H), 7 88 (m, 3H), 7 56 (m, 5H), 7 23 (m, 3H), 4 66 (s, 2H), 2 09 (s, 3H)

Ejemplo 259



637

Paso A



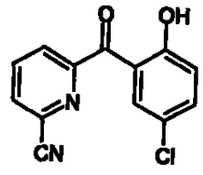
638

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, nitrogeno 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

1627 2363
2273

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 H 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

1622
~~2284~~
2364

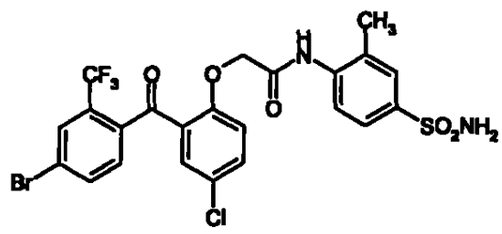
procedimiento general IX El residuo resultante se volvió a cristalizar a partir de MeOH para producir el **639** (0 046 g, 15%) como un sólido naranja ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10 39 (s, 1H), 8 20 (m, 3H), 7 45 (m, 2H), 6 90 (d, 1H)

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)

1624
2365
2285

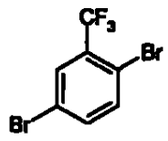
Ejemplo 260



I

Paso A

640



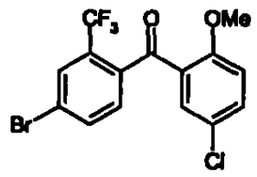
641

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 reaccion 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

1675-2366
2286

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



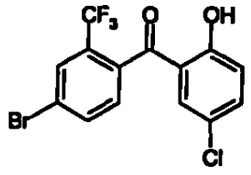
642

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

1625367
2287

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**

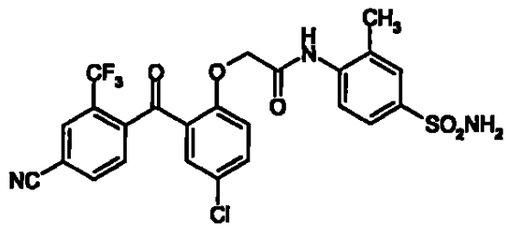
(0 4 g, 83%) como un aceite amarillo ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10 71 (s, 1H), 8 03 (s, 1H), 7 92 (d, 1H), 7 50 (m, 3H), 6 90 (d, 1H)

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 juzgo estar completa, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua La capa organica 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 seco para proporcionar el **640** (16 mg, 3%) como un solido 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)

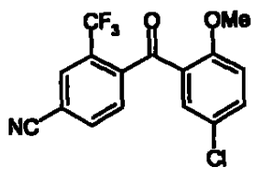
1628
2369
2289

Ejemplo 261



644

Paso A

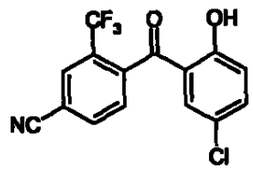


645

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

1630
2291
2371

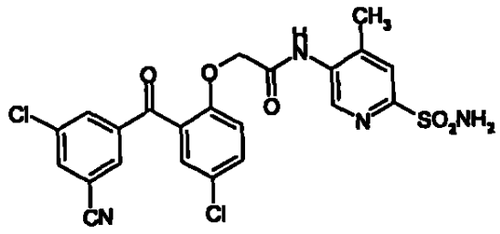
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10 80 (s, 1H), 8 25 (s, 1H), 8 16 (d, 1H), 7 64 (d, 1H), 7 55 (dd, 1H), 7 45 (d, 1H), 6 95 (d, 1H)

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 seco 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)

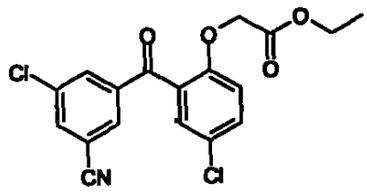
Ejemplo 262

1631
2292
2372



647

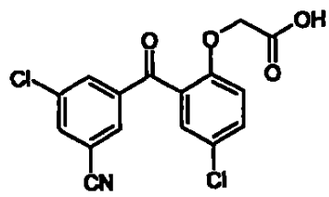
Paso A



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_1 (4 ml), agua (1 ml), EtOH (1 ml) y LiOh (0 128 g, 3 1 mmol) se utılızaron de acuerdo con el procedımıento general III para proporcıonar **649** (0 25 g, 60%) como una espuma amarılla El producto se utılızó sın purıficación adıcıonal ^1H 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)

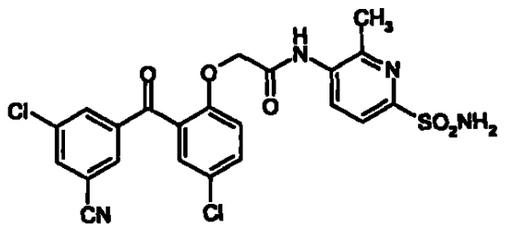
Paso C

El ácıdo **649** (0 120 g, 0 34 mmol), cloruro de oxalılo (0 04 ml, 0 06 g, 0 48 mmol), N,N-dımetıformamıda (1 gota), y CH_2Cl_2 (7 ml) se utilızaron de acuerdo con el procedımıento general V El cloruro ácıdo resultante, anılına **490** (0 064 g, 0 34 mmol), $NaHCO_3$ (0 14 g, 1 7

1633
EC 94
2374

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



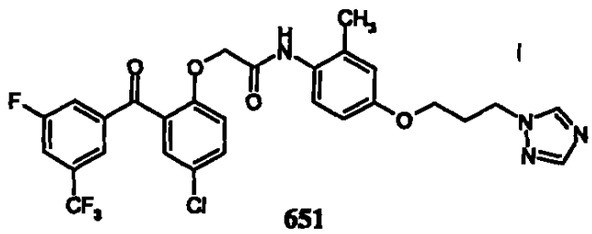
650

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

1634
2295
2375

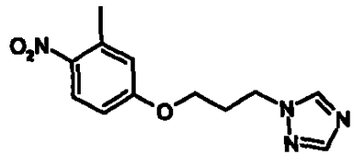
compuesto 503 en el ejemplo 206 para dar 650 LCMS (ES$^+$) 520 m$^+$1/z ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9 65 (br s, 1H, NH), 8 3 (s, 1H, Ar), 8 1 (m, 2H, Ar), 8 0 (s, 1H, Ar), 7 7 (d, 1H, Ar), 7 6 (dd, 1H, Ar), 7 5 (d, 1H, Ar), 7 32 (bs, 2H, NH_2), 7 2 (d, 1H, Ar), 4 8 (s, 2H, CH_2), 2 3 (s, 3H, CH_3)

Ejemplo 264



651

Paso A



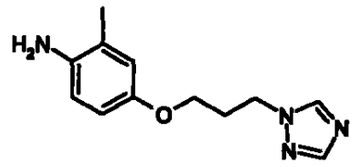
652

El 4-(3-bromo-propoxı)-2-metıl-1-nıtrobenceno (1 g, 3 6 mmol) y 1,2,4-trıazol (Aldrıch, 0 25 g, 3,6 mmol) se utılızaron de la mısma 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,

1635
2296
2376

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

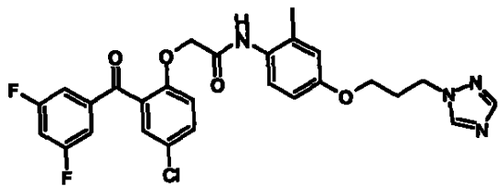
Paso C

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

1636
2297
2397

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



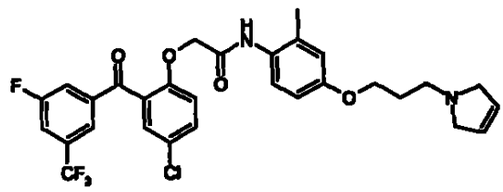
654

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

1637
2298
2378

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

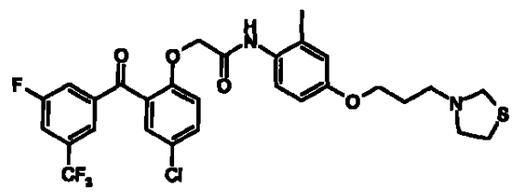


655

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

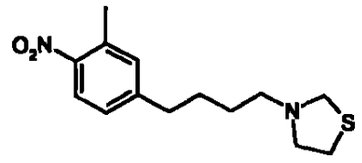
producto crudo sobre gel de sílice con 5% de metanol en CH_2Cl_2 proporcionó 655 (0 53 g, 25%) como un sólido ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1 7-1 8 (m, 2H), 1 95 (s, 3H), 2 6-2 7 (m, 2H), 3 4 (br s, 4H), 3 9 (t, 2H), 4 66 (s, 2H), 5 7 (s, 2H), 6 6 (dd, 1H), 6 7 (d, 1H), 7 0 (d, 1H), 7 2 (d, 1H), 7 5 (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

1639
2300
2380

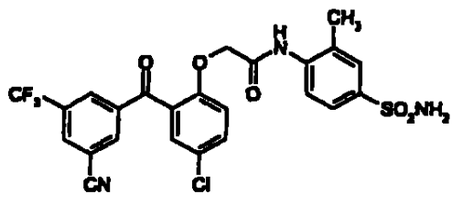
El compuesto **657** (0 45 g, 48%) se obtuvo como un aceite y se utilizó sin purificación adicional

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) resulto en 656 (0 14 g, 7%) como un sólido blanco ^{1}H 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)

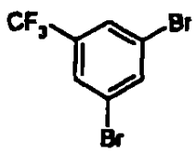
Ejemplo 268

1640
2304
2381



658

Paso A



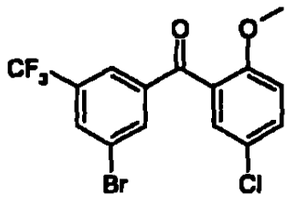
659

A una solución de bromuro de cobre (II) (5 36 g, 24 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0°C se le agrego nitrito de t-butilo (3 8 ml, 32 mmol) por goteo, y luego se agrego 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 concentro 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

~~1671~~
~~2302~~ 2382

deberá exponer a alto vacio 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)

Seccion B

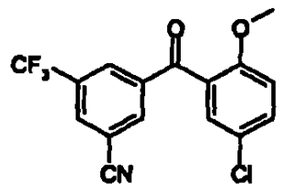


660

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)

1642
2303
2383

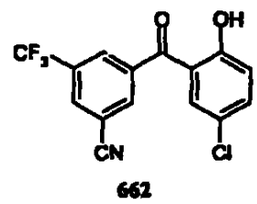
Sección C



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

IB43 2384
2304

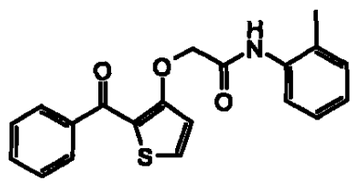
El **661** (1 35 g, 3 98 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del compuesto 4 para dar **662** (1 29 g, >99%) como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 1ı 49 (1, 1H), 8 20-8 16 (m, 3H), 7 59 (dd, 1H), 7 38 (d, 1H), 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 solido 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 $(M-H)^-$

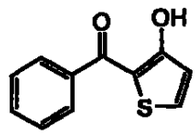
Ejemplo 269

LCAA 2385
2385



663

Paso A



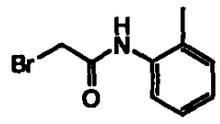
664

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 reaccion se vertió sobre hielo y se agitó a temperatura ambiente por 5 h, despues 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 cromatografia instantánea usando 5-7% de EtOAc/hexano como eluyente dio **664** (0 823 g, 40%) como un sólido cristalino amarillo ^1H NMR

1645 2386
2306

($CDCl_3$, 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

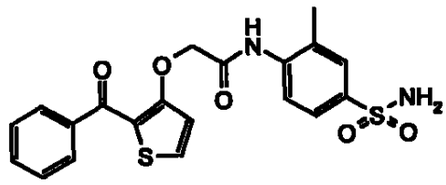
Una solución de o-toluidina (2 67 ml, 25 mol) y piridina (2 2 ml, 27 5 mmol) en 200 ml de cloroformo se enfrió a 0°C en un baño de hielo El bromuro de bromoacetilo (2 4 ml, 27 5 mmol) se agrego por goteo durante 7 min, y a la mezcla resultante se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente 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)

IGAP 2387
2307

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 instantanea 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

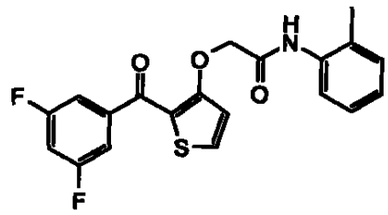


666

HOF 2388
2308

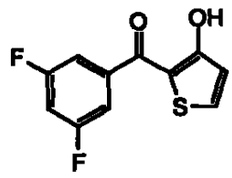
Una mezcla de **664** (0 218 g, 1 07 mmol), **470** (0 338 g, 1 1 mmol), y carbonato de potasio (0 622 g, 4 5 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 5 h La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con 30 ml de EtOAc El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 usando HCl 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), ^{1}H 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



1648 2389
2309

Paso A



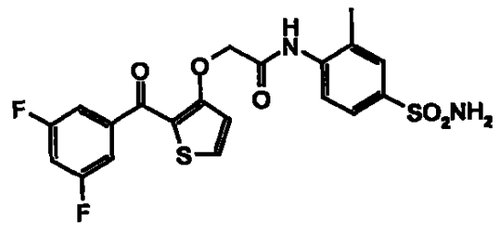
668

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 , despues 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 solido cafe La purificación por cromatografía instantánea usando 2% de EtOAc/hexano como eluyente produjo **668** (0 518 g, 22%) como un solido 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 calento a reflujo por 6 h La mezcla de reaccion 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

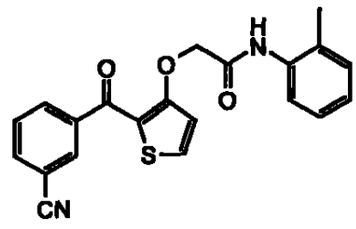


669

1650 2391
2317

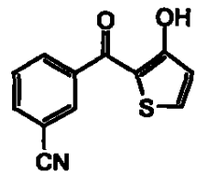
Una mezcla de **668** (0 192 g, 0 80 mmol), **470** (0 252 g, 0 82 mmol), y carbonato de potasio (0 498 g, 3 6 mmol) en 10 ml de acetona se calentó a reflujo por 6 h La mezcla de reacción se vertió entonces en 30 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 30 ml de EtOAc Las capas orgánicas combinadas 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)

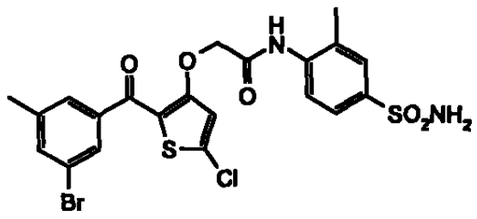
Paso B

~~1652~~
~~2313~~
2393

Una mezcla d **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 15 h, luego se agitó a temperatura ambiente por unas 5 5 h adicionales Puesto que la mezcla de reacción se seco durante la noche, se agregaron otros 10 ml de acetona, y la mezcla se calentó a reflujo por 6 h, luego se agito a temperatura ambiente durante la noche La mezcla de reacción se vertió entonces en 50 ml de aqua 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)

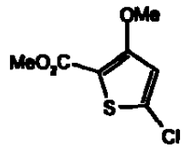
Ejemplo 274

1653
2344
2394



672

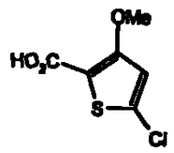
Paso A



(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 silice con CH_2Cl_2, 673 (2 8 g, 58%) se obtuvo como un solido blanco ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3 7 (s, 3H), 3 9 (s, 3H), 7 3 (s, 1H)

Paso B

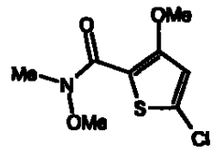
1654 2395 2315.



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



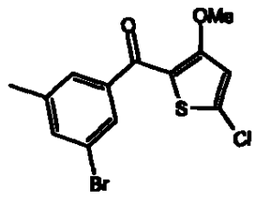
675

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 catalitica de N,N-dimetilaminopiridina La mezcla de reacción se agitó

1655 2396
2316.

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



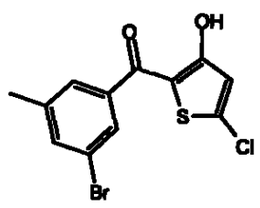
676

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 cromatografia 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,

1656
2347
2397

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

1669 2398
2348.

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 Celulas 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

2399 ~~1656~~ 2349.

r portera 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).

1659 2400
2580.

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 6ρ 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 verifico secuenciado ambas hebras de ADN

C Construcción de virus mutante RT del VIH-1 isogenico

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

2401
1660
2521

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-$1_{HXB2\Delta RT}$ digerido por Bst EII en la presencia del reactivo de transfección de DMRIE-C (Gibco) de acuerdo con el protocolo recomendado del proveedor Cada secuencia codificadora de RT mutante se reticuló en la estructura del ADN virico 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 celulas Jurkat, se recolectaron y almacenaron como alícuotas congeladas Las cepas se titularon en células HeLa MAGI para el ensayo

1607 2402
2322

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 probo como se describe en la sección del Protocolo Experimental, posterior

E Protocolo Experimental

La(s) placa(s) de microtitulacion de 96 cavidades (Costar #3598) se cultivó(cultivaron) con 3 X 10^3 HeLa-CD4-LRT-β-gal en 100 µl de DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino Las placas se colocaron en un incubador humedo con 5% de CO_2 a 37°C El siguiente 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 multiple de 8 canales y

1662403
2323

35 µl (50 a 70 RLUs total) de virus diluido se agregó a cada cavidad para la adsorción del virus Las placas se colocaron en incubador humedo de 5% de CO_2 a 37°C por 1 5 a 2 horas

Las placas de titulación del compuesto se prepararon a la concentración final de 1 35X durante el periodo de adsorción del virus Lqs 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 humedo de 5% de CO_2 a 37°C por 72 horas

Seguido de la incubación, los sobrenadantes se aspiraron a partir de cada cavidad como se describió anteriormente y se agregaron 100 µl de solución salina amortiguada con fosfato El PBS se aspiro entonces como anteriormente y se agregaron 15 µl de amortiguador de lisis (Tropix) Las placas se

1663 2404
2324.

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
agitacion	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)

1664 2405 2325.

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

1665 2406 2326

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 alicuotas 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 centrifuga Jouan (modelo CR 4 12) Las pelotillas de células se volvieron a suspender en un medio fresco (RPMI 1640, 20% FCS, 20% IL-2, y gentamicina) a una densidad de 5 x 105 células/ml Las alicuotas de las celulas se infectaron por la adición de VIH-1 (cepa IIIB)

1666 2407
2323

diluido para dar una multiplicidad vírica de infección de 100 x TCID50 Una alícuota de células similares se diluyó con el medio para proporcionar un control infectado por imitación A la infección de células se le permitió proceder por 1 hr a 37°C en un incubador de cultivo del tejido con atmósfera de CO_2 a 5% humedo Después de 1 hr de incubación las suspensiones de 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

1667 2408
2328.

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 midio 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

1660 2409
2329

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 antivirica 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

1669 2410 2330

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 celulas 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

1679/411
2331

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
4	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
	K101N	A	HeLa
	K101N/G190A	B	HeLa
	K103N L100I	A	HeLa

1671.2412
2332

		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
5		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
10		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
15		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
20				
	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
25				

~~1677~~
~~2353~~
2413

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

H673 2414
2334

		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
5		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
10		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
		G190B	A	HeLa
		K101E	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
15		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
20		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

25

~~1674~~ 2415
~~2395~~.

		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				

1675.2416
2336.

	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

1676 2417
2357

		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
5		V106I	A	HeLa
		V106I/Y181C	B	HeLa
		V108I	A	HeLa
		V108I/Y181C	A	HeLa
		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	593	HIV I	A	MT4
		NEV R	A	MT4
		G190A	A	HeLa
		K103N	A	HeLa
10		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
15		WTRVA	A	HeLa
		Y181C	A	HeLa
	483	HIV I	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
20				
	637	HIV I	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
25				

		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
	681	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

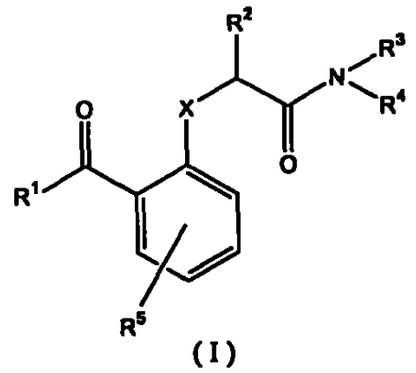
C indica un IC_{50} entre 101nM y 1,000nM

D indica un IC_{50} entre 1,000nM y 3,000nM

1678 2419 2339

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

1677 2420
2340

heterocıclo, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono el cual se puede substituır opcıonalmente con un substituyente seleccıonado del grupo que consıste de hıdroxı, halógeno, arilo, cıcloalquılo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterocıclo, o heterocıclo, opcıonalmente substituıdo con uno o más substituyentes seleccıonados del grupo que consıste de halógeno, alquılo de 1 a 8 atomos de carbono, -CN, C_{6-14}arılC_{1-8}alquılo y heterocıclo,

R^6 es alquılo de 1 a 8 átomos de carbono, opcıonalmente substituıdo con uno o más substituyentes seleccıonados del grupo que consıste de hıdroxı, halógeno, $-CF_3$, arilo, y heterocıclo,

R^7 es alquılo de 1 a 8 átomos de carbono, opcıonalmente substituıdo con uno o más substituyentes seleccıonados del grupo que consıste de hıdroxi, halógeno, arılo, cıcloalquılo de 3 a 6 atomos de carbono y heterocıclo, $-NH_2$, o heterocıclo,

R^2 es hıdrógeno, halógeno, o alquılo de 1 a 8 átomos de carbono,

1680 2424
2341

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

1681242
2342

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 atomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 atomos 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 hidrogeno, 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

1687/2423
2343.

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 átomqs 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 hidrogeno, 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, halogeno, 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

166324
2544

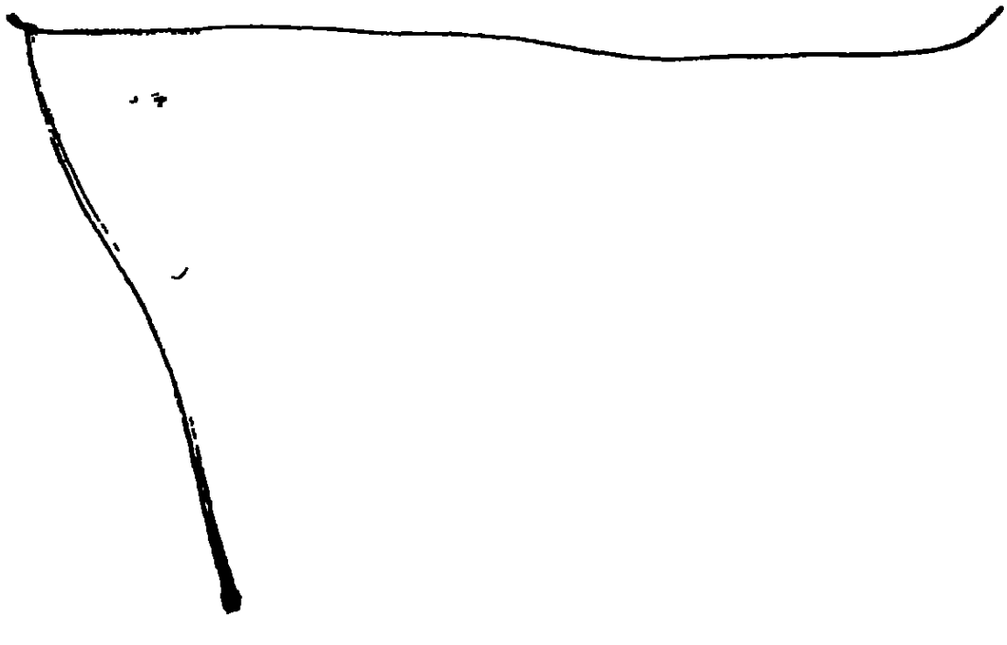
arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi, o C_{6-14}arilC$_{2-6}$alquenilo, y

(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 atomos de carbono, o $-NO_2$, R^5 es hidrogeno, $-NO_2$ 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 mas 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

1689425
2545.

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, halogeno, $-CF_3$, 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 hidrogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 atomos 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



1665
2346
2426

s 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 atomos de carbono substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halogeno, $-CF_3$, 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 halogeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -CN, $-NO_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NS(O)_2R^7$, en donde R^7 es $-NH_2$, y R^5 es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

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 atomos 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

2427-1686
2347

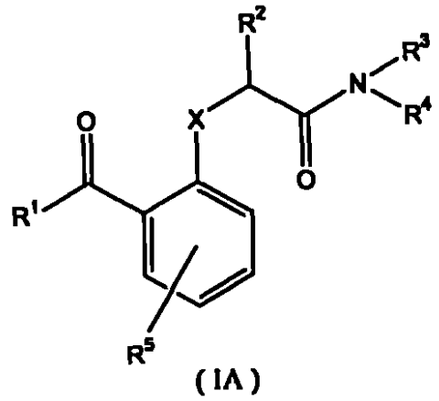
de carbono, $-CF_3$, -CN, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $S(O)_2NR^8R^9$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste 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

3 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

2428 1687 2348

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 halogeno, entonces R^1 no puede ser arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituido con alcoxi

6 Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindico en la reivindicación 1, representado por 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

2429 1688
2349

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,

2430 1609
2350

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

2431 1690
2351

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 atomos 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

2432 694
2352

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 hidrogeno, 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 atomos 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 atomos 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,

2433 1692 2553

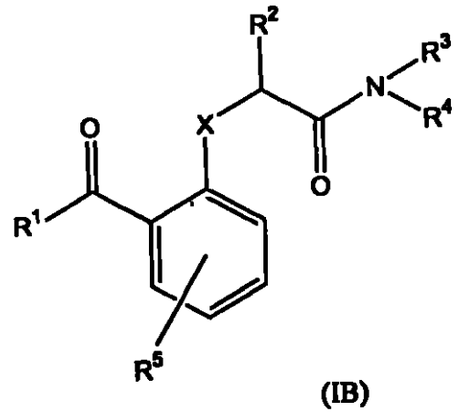
entonces R^1 no puede ser arilo de 10 a 14 átomos de carbono substituido con alcoxi

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 atomos de carbono el cual se puede substituir opcionalmente con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, arilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es arilo de 6 a 14 atomos 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

2434/1693
2354

opcionalmente con oxo, y R^5 es halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

8 Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindico en la reivindicación 1, representado por la fórmula (IB)



(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 atomos 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

2435 1694
2355

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

R^4 es heterociclo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste oxo, hidroxi, hidroxiC_{1-8}alquilo,

2436/695
2356

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

2437 1696
2357

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,

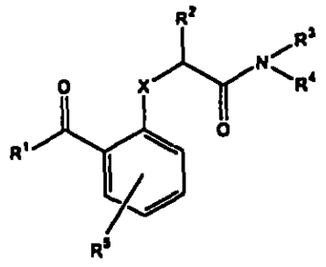
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

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 halogeno, $-CF_3$, 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

2438 697
2358

10 Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindicó en la reivindicación 1, representado por 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 atomos de carbono, halogeno, -CN, $C_{6-14}arilC_{1-8}alquilo$ y heterociclo,

R^2 es hidrogeno, halogeno, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $hidroxiC_{1-8}alquilo$, -CN, $-NO_2$, alquilamino de 1 a 8 atomos de carbono, $heterocicloC_{1-8}alquilo$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-NS(O)_2R^7$,

2439 1698
2359

$-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_2NHR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^7COR^{11}$, $-S(O)_2NHCOR^{11}$, $-S(O)_2[COR^{11}]n$ 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

2440 1699 2360

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 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

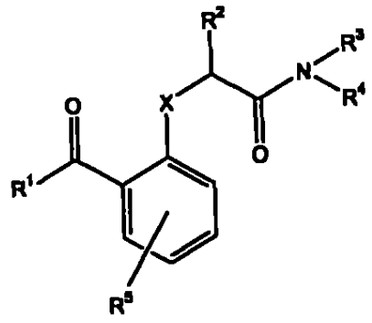
R^5 es hidrogeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, CF_3, o alcoxi,

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismos

2441 2300
2361

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 atomos 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 halogeno, o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable

12 Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, representado por la fórmula (ID)



(ID)

caracterizado porque

X es C, O, o N,

2442 Del 2362

R^1 es heterocíclo, 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 heterocicld,

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,

2443 |207
2363

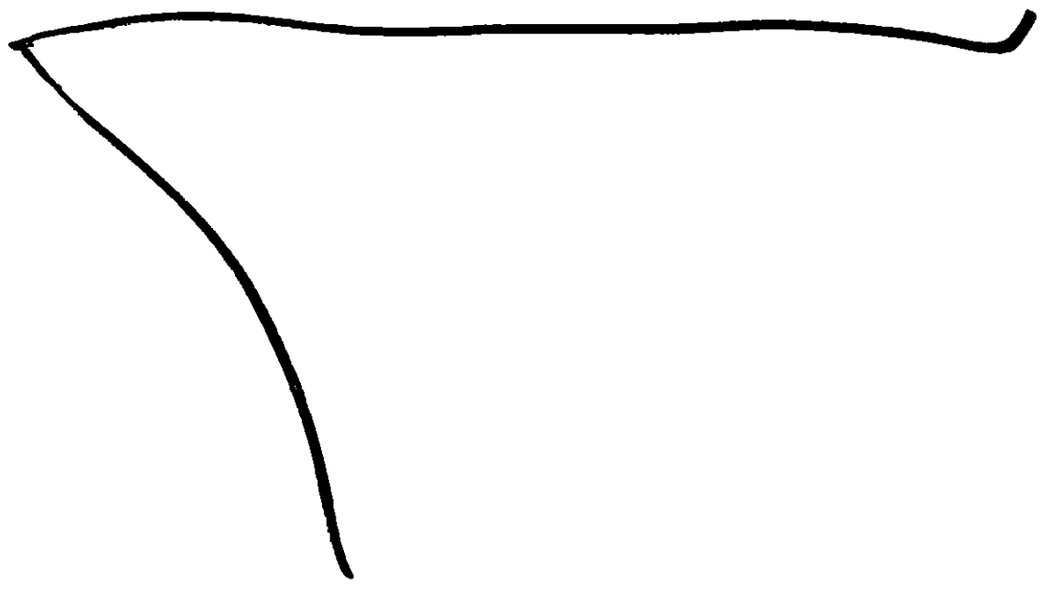
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, heterociclo, CN y arilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente substituido con alcoxi, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilheterociclo de 1 a 8 átomos de 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 atomos de carbono, $-S(O)_2NR^8R^9$, y heterociclo opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, y alquilo de 1 a 8 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

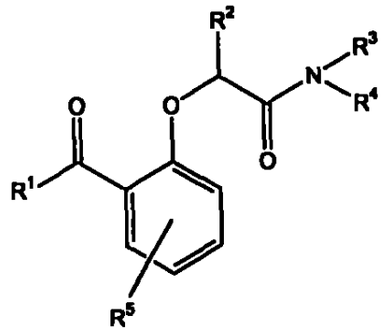


2444 1303
2364

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 (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, representado por 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 mas substituyentes seleccionados del grupo

2445 1704
2365

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,

2446 1305
2366

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,

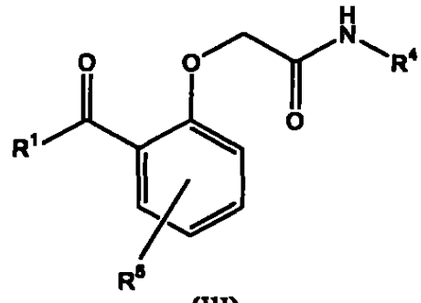
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo

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

2447+706
2367

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 (I) como se reivindico en la reivindicación 1, representado por la fórmula (III)



(III)

caracterizado porque

R es arilo de 6 a 14 átomos de carbono el cual puede estar opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 atomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 atomos 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

2448/107
2368

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, halogeno, 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 atomos 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,

2450 1309
2370

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido con uno o mas 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, 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,

2451 PTO 2371

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,

2452
2372

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

2453 DIV
2373

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

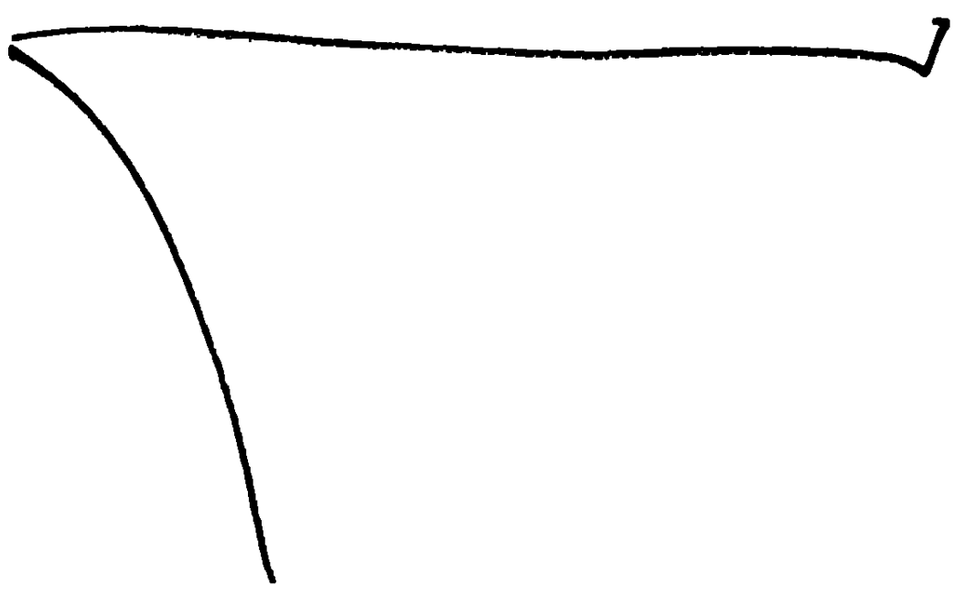
2454 1775
2374

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



2455 L314 2375

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

2456 +15
2376

21 Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 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- tiazo -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,

2457 1716
2377

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,

2458 2378

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,

2459 HTB 2379

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,

2461 ~~220~~ 2381

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,

2462 PCT
2382

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,

2463 1777 2383

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,

2464 1323
2384

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,

2466 ~~1225~~
2386.

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,

2467 1126
2387.

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,

2468 1227
2388.

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,

2469 D28
2389.

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,

2470/1729
2390.

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,

2471 1730
2391

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

2472 PPST
2392

22 Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 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-(trifluorometil) 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,

2473 2393

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

23 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

2474 +75
2394

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

24 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 cualquier de las reivindicaciones 1 a 23

25 El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la infección vírica es una infección por VIH

26 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 23

27 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 23

28 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH

29 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica

30 El uso de conformidad con la reivindicación 29, en donde la infección vírica es una infección por VIH

31 Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de la reivindicaciones 1 a 23, junto con un portador farmacéuticamente aceptable

32 Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque está en la forma de un líquido

33 Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque está en la forma de un líquido

34 Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 23, para su uso como un medicamento